



19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

12 **Offenlegungsschrift**
10 **DE 102 14 517 A 1**

51 Int. Cl.⁷:
G 01 J 3/36
G 01 N 21/62

21 Aktenzeichen: 102 14 517.2
22 Anmeldetag: 2. 4. 2002
43 Offenlegungstag: 18. 6. 2003

DE 102 14 517 A 1

65 Innere Priorität:
101 59 184. 5 03. 12. 2001

71 Anmelder:
Sensovation AG, 78351 Bodman-Ludwigshafen, DE

74 Vertreter:
Vossius & Partner, 81675 München

72 Erfinder:
Hing, Paul, 88696 Owingen, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

54 Vorrichtung und Verfahren für fotoelektrische Messung

57 Diese Erfindung betrifft eine modular erweiterbare Vorrichtung und eine Vorrichtung zur fotoelektrischen Messung wie z. B. Bilderfassung und Spektroskopie. Die Erfindung integriert Mikrooptik mit bilderfassenden Sensoren und andere zugehörige Komponenten, wie z. B. Lichtquellen, in eine kompakte, empfindliche optische Messeinheit. Jede gewünschte Flächengröße, die gemessen werden soll, kann erfasst und bearbeitet werden, mit konstanter Leistung über die gesamte Fläche, mit wählbarer räumlicher und spektraler Auflösung sowie hoher Geschwindigkeit. Die Mikrooptik ermöglicht die Verwendung von verfügbaren Sensormatrizen, weil sie Abstand zwischen den benachbarten Sensoren erlaubt. Die Erfindung ist auch geeignet für die optische Messung einer Vielzahl von Objekten, die durch breite Abstände über eine verhältnismäßig große Fläche getrennt sind. Die Messung von Objekten, die nicht eben sind, wird angezeigt. Außerdem sind "gated" Fluoreszenz-Spektroskopie und/oder Lebensdauermessungen der Fluoreszenz möglich. Die Vorrichtung kann in verschiedenen einzelnen Modi und Kombinationen von Modi betrieben werden, wie z. B. Bildverarbeitung, Abtasten durch "Time-Delayed Integration" (zeitverzögerte Integration), spektroskopisches oder konfokales Abtasten.

DE 102 14 517 A 1

[0001] Optische Bilderfassung, kombiniert mit Spektroskopie wird allgemein für die Analyse und Prüfung von Substanzen und Materialien verwendet, wie z. B. Chemikalien, Moleküle, Zellen, Zellgewebe usw., und für die Messung/Detektion von zugehörigen Prozessen und Ereignissen. Diese Substanzen oder Prozesse können in Einheiten angeordnet sein, hiernach gemeinsam als "Proben" bezeichnet, um die Handhabung und Analyse zu erleichtern. Um die Geschwindigkeit, Durchsatzleistung und Effizienz zu erhöhen sowie die Kosten zu reduzieren, werden vermehrt größere Mengen von Proben gleichzeitig oder parallel analysiert oder statt dessen seriell bei hoher Geschwindigkeit analysiert oder in einer Kombination von beiden. In vielen Anwendungen wird eine Vielzahl von zu messenden Proben in der Art und Weise vorbereitet und angeordnet, dass sie automatisiert analysiert werden können, wofür sie in oder auf einem "Probenträger", typischerweise als Matrix, angeordnet werden. Der Probenträger erleichtert die Handhabung, den Transport und die Verarbeitung der Proben. Zusätzlich zur Messung der Proben wird es zunehmend wichtig, dass die Informationen, die die Proben und ihre zugehörigen Träger, Gehäuse usw. erfasst ("gelesen" oder "gemessen") sowie erzeugt, verfolgt und allgemein verwaltet werden. Solche "Probeninformationen" können in unterschiedlichen Arten existieren, wie z. B. auf Rechnern, in Datenbanken, Listen, Dateien, in integrierten Schaltkreisen gespeichert, als Strichcodes oder auf den Proben selbst kodiert sein. Weiterhin können die genannten Probeninformationen von dem zu messenden Objekt direkt gelesen und/oder verändert werden, beispielsweise von Probenträgern oder den Proben selbst.

[0002] Zum gegenwärtigen Zeitpunkt sind die verbreitetsten Anwendungsbeispiele aus dem Bereich der Biotechnologie die Verwendung von mikroskopischer Analyse auf Mikroskop-Objektträgern: Probenanalyse auf Mikrotiterplatten (die normalerweise 96, 384 oder 1536 Proben enthalten) oder Mehrfachkanal-Elektrophorese, Mehrfachkapillar-Elektrophorese und zellenbasierte Analyse durch Cytometrie. Jüngste Fortschritte in der Miniaturisierung schließen "biologische Chips (biochips)" und "micro-arrays" ein, die bis zu Hunderttausende von Proben aufnehmen können, wodurch sich die physikalische Größe und die Volumina der Proben dem Mikro- bzw. Subnanoliter-Bereich annähern. Weitere moderne Verfahren betreffen die molekularbasierte Probenanalyse oder die Verarbeitung auf miniaturisierten, festen Substraten, wie z. B. "micro-beads". Die Anzahl von Proben auf einem Probenträger beträgt zurzeit einige Millionen.

[0003] Der biochemische Prozess wird normalerweise überwacht oder ein Ergebnis wird durch optische Messung, in erster Linie durch Fluoreszenz-Spektroskopie, Chemilumineszenz und optisches Absorptionsmaß und/oder der Reflexionsgrad detektiert, wobei jede einzelne der erwähnten Proben analysiert werden muss. Die vorherrschende Detektionsverfahren auf dem Gebiet der Biotechnologie setzt Fluoreszenz ein, wobei eine oder mehrere fluoreszierende Markierungen für die Identifizierung, Unterscheidung und/oder Analyse der Proben benutzt werden.

[0004] Die derzeitige Mess- und Detektionstechnologien in diesem Feld basieren auf:

a) Bilderfassung, die normalerweise gekühlte wissenschaftliche CCD- und CID-Kameras benutzt. Solche Matrixsensoren haben den inhärenten Vorteil von Parallelität – das heißt, sie ermöglichen die gleichzeitige Messung einer Vielzahl von Proben, die auf einer eben-

nen Fläche angeordnet sind. Spektrale Messung wird durch die Verwendung von austauschbaren optischen Filtern durchgeführt. Die Proben werden normalerweise beleuchtet oder erregt, entweder alle gleichzeitig oder durch eine die Fläche abtastende Lichtquelle.

b) Abtastende Systeme, die typischerweise einen Laser benutzen, der die Fläche der Probenträger unter Verwendung eines oder mehrerer optischer Sensoren, wie z. B. Fotomultiplikatorröhren (PMT) oder Lawineneffekt-Photodioden, zur Messung abtastet. Spektrale Messung wird entweder durch die Verwendung von einer Anzahl (n) austauschbaren optischen Filtern mit einem einzelnen Sensor durchgeführt, wobei die Fläche, die gemessen werden soll, (n) mal abgetastet wird; oder durch eine Vielzahl von Sensoren, jeder mit einem optischen Filter. "Konfokale" optische Verfahren, die die Fokalebene der Messung begrenzen, werden mit abtastenden Systemen verwendet, um die Empfindlichkeit zu erhöhen und um eine dritte Dimension in der Messung in der "z-" oder Fokalachse zu ermöglichen.

c) Abtastende konfokale Systeme, die einen Bildsensor, wie z. B. CCDs (Charge Coupled Device) verwenden, sind bekannt. Zum Beispiel beschreibt WO 95/21378 ein einstrahliges, konfokales Abtastgerät für sequentielle DNS-Steuerung unter Verwendung eines CCD-basierten Spektrometers. WO 00/11024 ist noch ein Beispiel, bei dem mehrfache Laserstrahl-Erregung mit konfokaler Detektion mehrerer Spektren durch einen CCD-Sensor verwendet wird.

[0005] Die derzeitige Instrumentierung begrenzt die messbare Fläche sowie die Auflösung, die erzielt werden kann, und die Messgeschwindigkeit. Weiterhin ändern sich die Leistung und/oder Wiederholbarkeit der Messungen je nach Lage der Probe auf der zu messenden Fläche. Die Empfindlichkeit fällt im gleichen Maße ab, wie die Fläche (Anzahl der Proben, Durchsatz und Geschwindigkeit) größer wird.

[0006] Bilderfassungssysteme, die auf Kameras basieren, benutzen zunehmend größere Bildsensoren, wobei die Pixel so klein wie möglich sind. Dies hat folgende Nachteile: niedrigere Chip-Ausbeute und höhere Kosten, langsamere Ausleseraten wegen der größeren Anzahl von Pixeln; optische Verzerrungen in normaler Bilderfassungsoptik werden zunehmend problematisch, und die unausweichliche Auflösungsgrenze der Halbleitertechnologie. Um Spektroskopie durchzuführen, sind mehrfache Bilder mit verschiedenen optischen Filtern nötig, was zu längeren Messzeiten und niedriger Empfindlichkeit führt. Laserabtastsysteme leiden auch unter den gleichen Problemen der optischen Bildverarbeitung durch Verzerrungen, wenn die Fläche sowie auch die Auflösung erhöht werden. Die Anforderungen an die Präzision des mechanisch abtastenden Spiegels steigen und die Zuverlässigkeit sowie Robustheit sind Probleme bei den verhältnismäßig hohen Abtastraten. Die Empfindlichkeit nimmt wegen des erhöhten Zeitmultiplexen ab, das in der Abtastverfahren inhärent ist und auch wegen der Verwendung von optischen Filtern. Die Ebenheit und Neigung der zu messenden Fläche oder des zu messenden Volumens sowie auch ihre Lage in Bezug auf das abtastende System, werden zum Problem, wenn die Fläche größer wird. Die resultierenden Fokussierungs-Schwankungen innerhalb der zu messenden Fläche führen zu Leistungsunterschieden, die von der Lage abhängig sind.

[0007] Das Ziel der vorliegenden Erfindung ist es, eine Vorrichtung und Verfahren für optische Bildverarbeitung und spektrale Messung von Flächen und Volumen zur Verfü-

gung zu stellen, die eines oder mehrere der obigen Probleme löst.

[0008] Dieses Ziel wird durch die Merkmale der Ansprüche erreicht.

[0009] Die Vorteile dieser Erfindung gegenüber dem früheren Stand der Technik sind:

Messung von großen Flächen

[0010] Die Größe der zu messenden zweidimensionalen Fläche ist theoretisch unbegrenzt. Auf einer Achse ist das optische Messgerät modular bis zur gewünschten Länge erweiterbar, ohne dass die Messgeschwindigkeit beeinflusst wird. Auf der anderen Achse bewegt sich entweder das optische Messgerät relativ zu der zu messenden Fläche über jede erwünschte Länge, oder der mikrooptische Sensor kann in dieser Dimension in ähnlicher Weise auch verlängert werden.

Bessere Lichtsammel-Effizienz

[0011] Durch den Austausch einzelner, größerer optischer Komponenten gegen kleinere ("Mikro-")Optik oder Matrizen dafür kann eine hohe numerische Blende und ein hohes System étendue erreicht werden. Außerdem kann diese Leistung so erweitert werden, dass sie über einer Fläche beliebiger Größe gleichmäßig bleibt.

Ermöglicht ein konfokales optisches System

[0012] Vor allem durch den Austausch einer einzelnen Bildverarbeitungsoptik durch – im Wesentlichen – ein oder mehrere kleinere optische Systeme, kann jedes von ihnen als individuelles konfokales System fungieren. Zu den inhärenten Vorteilen von konfokalen Systemen gehören ein schwaches Hintergrundsignal und die Fähigkeit, dreidimensionale Bilderfassung von Volumina durchzuführen. Weiterhin ermöglicht diese Erfindung die Integration eines "adaptiven" konfokalen Systems, das sich an die Unebenheit und Neigung der zu messenden Fläche oder des zu messenden Volumens anpassen kann.

Schwaches Hintergrundsignal

[0013] Bei Fluoreszenz-Spektroskopie, wo hohe Empfindlichkeit benötigt wird, wird der Detektion oft durch das Hintergrundsignal die Grenze gesetzt. Dieser Hintergrund stammt weitgehend von unerwünschtem Licht, wie z. B. Fluoreszenz (d. h. von dem Probenträger, den Reagenzien, die die Proben enthalten können oder von anderen Proben, die nicht gemessen werden) und von Streulicht. Diese Erfindung reduziert den Hintergrund durch das Beleuchten (Erregen) sowie durch das Sammeln von Licht nur von dem zu messenden Punkt. Außerdem wird der Hintergrund weiter durch die Implementierung eines konfokalen Systems eliminiert, in dem das Sammeln von Licht auf eine definierte Fokalebene begrenzt ist.

Auch reduziert diese Erfindung den Hintergrund weiter durch gesperrte ("gated") Fluoreszenz-Spektroskopie, wobei Fluoreszenz während ihrer Verfallzeit gesammelt wird, wenn die Beleuchtung (Erregung) ausgeschaltet ist.

Die Fähigkeit, Spektralbänder zu optimieren

[0014] Programmierbarkeit der Breite von zu messenden Spektralbändern ermöglicht die Optimierung der Empfindlichkeit gegenüber der Spektralauflösung.

[0015] An der Grenze wird die höchste Empfindlichkeit

erreicht, wenn das ganze Spektrum in einer einzelnen Messung zusammen summiert wird. Dies kann durch Zusammenfassung der Ladungen am Sensor geschehen, wodurch das Rauschen minimiert wird.

Hohe Geschwindigkeit

[0016] Eine Vielzahl verhältnismäßig kleiner spektrographischer Sensormatrizen arbeiten bei hohen Geschwindigkeiten, wenn sie parallel betrieben werden. Die Anzahl solcher Sensoren mit dazugehöriger miniaturisierter Optik kann bei großen Messflächen unbegrenzt modular erhöht werden, ohne die Geschwindigkeit zu beeinträchtigen. Im Gegensatz zur Verwendung von einem großen, langsamen Matrixsensor, ist diese modulare Verwendung einer Matrix mit kleineren Sensoren schneller, besonders bei zunehmend größer werdender Messfläche.

Gleichmäßige Leistung über die zu messende Fläche/das zu messende Volumen

[0017] Die Beleuchtungs-(Erregungs-)Effizienz und das Lichtsammeln durch das abtastende, optische Messsystem ist gleichmäßig über die ganze Fläche, die gemessen wird. Dies ermöglicht höhere Zuverlässigkeit und Qualität der Probandaten. Das modulare optische System und/oder das Abtasten entlang einer Achse ersetzt ein einzelnes Standard-Bilderfassungssystem und beseitigt die üblichen, lageabhängigen Probleme, wie z. B. die, die durch Vignettieren und optische Verzerrungen entstehen.

Spektrale Bilderfassung mit hoher spektraler Auflösung oder mit programmierbaren Spektralbändern

[0018] Das kompakte, miniaturisierte, optische System kann optionale diffraktive Elemente integrieren, was zusammen mit dem Matrixsensor die Messung eines digitalisierten Spektrums ermöglicht. Dies ist effizienter als die Verwendung von optischen Filtern und ist schneller, weil alle Wellenlängen gleichzeitig erfasst werden. Außerdem ermöglicht die Vorrichtung volle Programmierbarkeit der Matrixsensor-Ausgabe, so dass die Raumanordnung der zu messenden Proben sowie auch die Spektralbänder in Echtzeit geändert, optimiert und/oder kalibriert werden können.

Die Fähigkeit, Messungen in vielen Modi durchzuführen und/oder in einer Vielzahl von Modi gleichzeitig zu betreiben

[0019] Dies kann für die Durchführung der Echtzeit-Optimierung nützlich sein, wie z. B. Autofokussierung oder Probenortung (durch Bilderfassung), während spektroskopische Messungen durchgeführt werden.

Die spektroskopische Messung von mehreren diskreten Detektionspunkten (Proben) mit weiten Abständen innerhalb einer verhältnismäßig großen Fläche

[0020] Es können große "Toträume" zwischen den Detektionspunkten vorhanden sein. Dies ist nützlich, wenn z. B. Proben auf Mikroplatten analysiert oder Anwendungen "lab-on-chip" durchgeführt werden, wobei die Proben durch Elektrophorese in Mikrofluidik-Kanälen analysiert werden. Im letzteren Fall können die Detektionspunkte so klein wie einige zehn Mikrometer sein und viele Millimeter oder Zentimeter auseinander liegen.

Niedrigere Kosten

[0021] Ermöglicht die Verwendung von Matrixsensoren in üblichen Größen. Die Verwendung von mehreren erhältlichen, kleineren Sensoren ist eine kosteneffektivere Lösung, weil die Volumina für die Geräte größer werden und die Produktionsausbeute für kleine Chips mit weniger Pixeln höher ist. Der bevorzugte Einsatz von Mikrooptik, z. B. in Form von preisgünstigen, in hohen Zahlen hergestellten Teilen, ersetzt teure Hochleistungs-Bilderfassungsoptik.

Hohe Zuverlässigkeit und Robustheit

[0022] Integrierte, miniaturisierte, optische Systeme sind an sich mechanisch stabiler und weniger anfällig für Staub und Schmutz. Ein ganz aus Halbleitern bestehendes System schließt Elektronenröhren, z. B. Fotomultiplikatorröhren, und mechanische Filterräder aus. Echtzeit-Anpassungsfähigkeit erlaubt Toleranzen z. B. für mechanische Positionierung und Spektraldrift.

Probenbasierte Detektion

[0023] Diese Erfindung ermöglicht die Programmierung, Steuerung und Optimierung der Vorrichtung durch den Anwender im Hinblick auf die zu messenden Proben – sich das System in Bezug auf das Ziel der Anwendung für jede einzelne zu messende Probe vorzustellen und es zu optimieren – d. h. die besten und zuverlässigsten Probenanalyse-Ergebnisse zu erreichen. Außerdem findet die Optimierung in Echtzeit in einem geschlossenen Kreis statt. Dies ist ein systembasierter Ansatz, in dem es bei der Erfindung weiter als nur um die Erzeugung von Bildern und Pixelwerten geht. Bei Spektroskopie-Anwendungen kann das System z. B. von Probe zu Probe programmiert werden, um die spektrale Zusammenfassung gegenüber der Empfindlichkeit zu optimieren.

[0024] Kompakte Lichtdetektierungseinheit, geeignet für die Montage auf sich bewegenden Roboterachsen. Der Raum, der für die Sensoreinheit in einem optischen System benötigt wird, ist minimal.

[0025] Diese Erfindung kann in einer Reihe von Zielmärkten eingesetzt werden, einschließlich aber nicht begrenzt auf:

Biotechnologische Instrumentierung
Pharmazutik (Feststellung von Drogen/Rauschgift, Überprüfung mit hoher Durchsatzleistung)
Automation von klinischen Laboratorien
Medizinische Diagnostik und Instrumente, Telemedizin
Landwirtschaft
Viehzucht
Umweltüberwachung und -kontrollen
Polizeiliche Ermittlungen, Personenidentifizierung, Gerichtsmedizin.

[0026] Diese Erfindung ist besonders geeignet, um den Anforderungen von Anwendungen mit hoher Durchsatzleistung zu entsprechen, bei denen eine Vielzahl von miniaturisierten Proben, die zu messen sind, sich über eine sehr große Fläche oder in einem sehr großen Volumen verteilen. Solche Anwendungen sind u. a. Spektroskopie, Mikroskopie, Analysen (assays); biochemische Verfahren und Reaktionen auf miniaturisierten Formaten (wie z. B. Mikro-/Nanoplaten, Mikroformate und Micro-arrays, chemistry-on-chip, lab-on-chip, Mikrokanäle und Mikrofluidik, bei denen die Dimensionen der Proben auf der Mikroebene und die Volumen im Sub-Nanoliter-Bereich liegen). Typische

"Probenträger", die mehrere Proben tragen, sind Mikrotiterplatten, Gel-Platten, Mikroskop-Objektträger oder mehrere davon.

[0027] Diese Erfindung wird jetzt beschrieben mit Bezug auf die bevorzugten Ausführungsbeispiele und die Zeichnungen in welchen:

[0028] Abb. 1 eine Übersicht eines Ausführungsbeispiels der Vorrichtung gemäß dieser Erfindung in Form eines Blockdiagramms zeigt.

[0029] Abb. 2 ein Ausführungsbeispiel der mikrooptischen Konstruktion der Vorrichtung gemäß dieser Erfindung ist, das den Einsatz einer einzelnen oder mehrerer erhältlichen Sensormatrizen zeigt.

[0030] Abb. 3 ein Ausführungsbeispiel der mikrooptischen Messeinheit der Vorrichtung gemäß dieser Erfindung zeigt.

[0031] Abb. 4 ein Ausführungsbeispiel der mikrooptischen Konstruktion der Vorrichtung gemäß dieser Erfindung für konfokale Messung zeigt.

[0032] Abb. 5 ein Ausführungsbeispiel der mikrooptischen Messeinheit der Vorrichtung gemäß dieser Erfindung zeigt, wobei die Erregung (Beleuchtung) des Zielobjekts durch Lichtmodulation im Raum variabel ist.

[0033] Abb. 6 ein Ausführungsbeispiel der mikrooptischen Messeinheit der Vorrichtung gemäß dieser Erfindung zeigt mit gleichzeitigem Betrieb in Mehrfachmodusbetrieb, was Echtzeitanpassung ermöglicht.

[0034] Abb. 7 ein Ausführungsbeispiel für die Trennung von Licht in die Komponenten seiner Wellenlänge zeigt, basierend auf der Verwendung von binären Gittern. Abb. 8 ein erstes Ausführungsbeispiel für die Erfassung von zweiseitiger Spektralinformation beim Einsatz von Bildsensor(en) zeigt.

[0035] Abb. 9 ein zweites Ausführungsbeispiel für die Erfassung von zweiseitiger Spektralinformation beim Einsatz von Bildsensor(en) zeigt.

[0036] Abb. 10 ein drittes Ausführungsbeispiel für die Erfassung von zweiseitiger Spektralinformation beim Einsatz von Bildsensor(en) zeigt.

[0037] Abb. 11 ein viertes Ausführungsbeispiel für die Erfassung von zweiseitiger Spektralinformation beim Einsatz von Bildsensor(en) zeigt.

[0038] Abb. 12 ein fünftes Ausführungsbeispiel für die Erfassung von zweiseitiger Spektralinformation beim Einsatz von Bildsensor(en) zeigt.

[0039] Abb. 13 ein sechstes Ausführungsbeispiel für die Erfassung von zweiseitiger Spektralinformation beim Einsatz von Bildsensor(en) zeigt.

[0040] Abb. 14 ein siebtes Ausführungsbeispiel für die Erfassung von zweiseitiger Spektralinformation beim Einsatz von Bildsensor(en) zeigt.

[0041] Abb. 15 ein Ausführungsbeispiel einer Einrichtung der Durchführung von "gated" Detektion beim Einsatz von Bildsensor(en) zeigt.

[0042] Abb. 16 ein Ausführungsbeispiel einer Einrichtung der Durchführung von "gated" Detektion zeigt.

[0043] Bei der hier beschriebenen Erfindung geht es um eine Vorrichtung und Verfahren bzw. Methoden für fotoelektrische Messung wie Bilderfassung und Spektroskopie von Objekten, die große Flächen aufweisen. Bei der Vorrichtung geht es insbesondere um miniaturisierte Optik und/oder Matrizen von optischen Komponenten mit einem oder einer Vielzahl von optischen Sensoren, vorzugsweise Bildsensoren und andere zugehörige Komponenten wie Lichtquellen in einer kompakten und empfindlichen optischen Messeinheit. Es kann an jede gewünschte Größe der zu messenden Fläche angepasst werden und liefert gleichbleibende Leistung über die ganze Fläche, bei wählbarer Raum- und

spektraler Auflösung sowie hoher Geschwindigkeit. "Hyperspektrale" Bilderfassung/Messung in bis zu sechs Dimensionen kann durchgeführt werden mit hoher Auflösung in zwei Dimensionen (Fläche) oder drei Raumdimensionen (Volumen), Intensität, Wellenlänge und Zeit. Insbesondere die höhere Betriebsgeschwindigkeit, die durch diese Erfindung ermöglicht wird, erlaubt ausreichende Auflösung in der Zeitachse für viele Anwendungen wie die Messung von chemischer Reaktionskinetik. Diese Erfindung ist auch geeignet für die spektrale Messung von mehreren Objekten mit großen Abständen auf einer verhältnismäßig großen Fläche. "Gated" Fluoreszenz-Spektroskopie und/oder die Messung der Fluoreszenz-Dauer sind möglich. Die Vorrichtung kann in verschiedenen Modi und Kombinationen davon betrieben werden, wie z. B. die Modi "Bilderfassung", "abtastende Time-Delayed Integration", "abtastende Spektroskopie" oder "Konfokal".

[0044] Die Vorrichtung oder eine Vielzahl davon wird/ werden außerdem vorzugsweise zusammen oder integriert mit einem Steuergerät ("controller") eingesetzt, welches vorzugsweise der "intelligente Detektor" und das/die Bildsensorgerät(e) gemäß Patentanmeldung Nr. PCT/JP01/11027, angemeldet am 24. September 2001, mit dem Titel: "Bildsensor, Vorrichtung und Verfahren für optische Messungen" ist. Die Erfindung ermöglicht dadurch adaptive Hochgeschwindigkeits-Erfassung in Echtzeit mit Rückführungssteuerung in geschlossenem Steuerkreis. Als spezielles Beispiel werden Messungen von Flächen, die uneben oder geneigt sind in Bezug auf das optische Messgerät, durchgeführt, weil Echtzeit-Anpassung (z. B. Fokussierung) ermöglicht wird. Die Funktionalität und Betriebsmodi der Vorrichtung, insbesondere der einzelne Auslesemodus/die einzelnen Auslesemodi des Sensors/der Sensoren und die zeitliche Abstimmung der Erfassung sind durch den intelligenten Detektor in Echtzeit programmierbar.

[0045] Abb. 1 zeigt das Blockdiagramm eines Ausführungsbeispiels der Vorrichtung (1) entsprechend dieser Erfindung in einer typischen Anwendung.

[0046] Bezugnehmend auf Abb. 1 führt die Vorrichtung (1) optische Messungen der Fläche oder des Volumens durch, die vom Zielobjekt (16) präsentiert werden. Die Vorrichtung besteht aus einer optischen Messeinheit (2), die wiederum aus einem "mikrooptischen System" (3), einem oder einer Vielzahl von Sensoren (4), vorzugsweise Bild- und/oder Matrixsensor(en) besteht; ein optionales System (5) für die Kühlung und/oder Temperaturstabilisierung der Sensorik; die Sensorelektronik (6) und – wenn vorhanden – das Kühlsystem. Das mikrooptische System ist ein kompaktes optisches System, das in seiner bevorzugtesten Form eine oder irgendeine Kombination von refraktiven, defraktiven, reflektiven und/oder absorptiven Elementen sowie faseroptische und/oder räumlich filtrierende Elemente und/oder eine oder mehrere Matrizen davon integriert. Insbesondere kann es Mikrolinsen, räumliche Lichtmodulatoren wie Flüssigkristall (LCD) und Mikrospiegel und/oder mehrere Matrizen davon aufweisen. Außerdem kann die optische Funktionalität des mikrooptischen Systems räumlich variabel sein, so dass verschiedenen Arten von Messungen gleichzeitig durchgeführt werden können. Zum Beispiel kann die Erfassung des Zielobjektes oder Teilen davon an einer bestimmten Stelle (n) durchgeführt werden sowie gleichzeitig mit Spektralmessung an einer anderen Stelle. Die Vorrichtung kann zusätzlich aus einer Lichtquelle (8) wie z. B. einem Laser, einer Laserdiode, einer Lampe oder dergleichen bestehen sowie der entsprechenden Elektronik (7), die mit der Steuerung (10) elektrisch verbunden (11) und/oder mit der Sensorelektronik (6) elektrisch verbunden wird (9). Die Vorrichtung kann auch zusätzlich aus einer

Steuerung (10) und/oder Komponenten (12) bestehen, die die Messungen beeinflussen können. Das Steuergerät hat vorzugsweise eine Hochgeschwindigkeits-Schnittstelle (11) zur optischen Messeinheit (2) sowie zu den Komponenten (12), um adaptive Funktionen in Echtzeit durchzuführen. Außerdem stellt die Steuerung die Kommunikationseinrichtungen (15) zur Verfügung, z. B. vorzugsweise mit einem übergeordneten Rechner oder Netzwerk (14). Im Allgemeinen kann das Zielobjekt durch eine Lichtquelle über den optischen Weg (17) erregt (beleuchtet) werden, und die Messung wird von den Sensoren über einen Lichtauffangweg (18) durchgeführt. Der genannte optische Erregungspfad kann vorzugsweise die genannte Mikrooptik beinhalten oder kann einem separaten optischen System angegliedert sein, kann von irgendeiner Richtung auf das zu-messende Objekt auftreffen, die koaxial oder quasi koaxial zu dem Auffangweg sind.

[0047] Abb. 2 zeigt ein Ausführungsbeispiel einer mikrooptischen Funktion der Vorrichtung gemäß dieser Erfindung, die die Verwendung einer einzelnen oder einer Vielzahl erhältlicher Sensormatrizen ermöglicht. Hier wird eine Messachse gezeigt, welche als Konzept für jede Anzahl von Achsen gilt. Das mikrooptische System (3) erlaubt jede gewünschte Objekt-Messachsenlänge (16), indem es das optische Signal in viele kleine Segmente entlang der Achse(n) optisch trennt. Das Licht von jedem dieser Segmente wird dann von einer Sensormatrix gemessen. Die Lichtsegmente am Sensor (21₁ bis 21_n) sind vorzugsweise Projektionen der entsprechenden benachbarten oder überlappenden Segmente (20₁ bis 20_n) auf dem zu messenden Objekt. Dies ermöglicht die Verwendung von "lieferbaren Sensormatrizen" (4₁, 4₂, ... 4_n), d. h. nämlich solche, die auf dem Markt leicht erhältlich sind, im Gegensatz zu speziell angefertigten anwendungsspezifischen Komponenten, da diese den Abstand zwischen den aktiven Flächen (22) der Sensoren erlauben. "Lieferbare Sensormatrizen" bestehen normalerweise aus Halbleiterelementen die in einem IC-Gehäuse (IC = integrierter Schaltkreis) untergebracht sind. Wenn solche Sensoren in einer Matrix nebeneinander so nahe wie möglich platziert sind, bleibt noch ausreichend Platz zwischen den aktiven, empfindlichen Bereichen. Alternativ können Matrixsensoren verwendet werden, die gegeneinander liegen und so nah aneinander angeordnet werden können, dass der Totraum zwischen ihren aktiven Flächen minimiert wird. Die Systemvergrößerung kann weniger als eins betragen, wie durch die unterbrochenen Linien dargestellt wird, die die Lichtwege in Abb. 2 darstellen, oder sie kann eins oder mehr betragen. Dies impliziert, dass Flächenmessungen mit sehr hoher Auflösung erreicht werden können.

[0048] Da die Funktionalität der Messeinheit räumlich variabel sein kann, kann die Probeninformation von den Probenträgern selbst erfasst werden (z. B. das Lesen von Strichcodes unter Verwendung des Bildabtastmodus), während gleichzeitig die Spektralmessung der Proben durchgeführt wird.

[0049] Eine derartige kompakte Messeinheit, die in einer Achse abtastet, ist für den Einsatz in der Robotik geeignet und für die Verarbeitung von Probenträgermatrizen mit hohem Durchsatz. Da dies kein großes optisches System in fester Lage ist, erlaubt es bequemen Zugriff auf den/die Probenträger für andere Prozesse, wie die Verwendung von Pipetten, chemische Verarbeitung, elektrisches Kontakt herstellen, Fluidik usw.

[0050] Abb. 3 zeigt ein Ausführungsbeispiel einer mikrooptischen Messeinheit der Vorrichtung gemäß dieser Erfindung, die jede beliebige Flächengröße (30) bearbeiten kann. Zwei- oder dreidimensionale Bilderfassung und/oder "hyperspektrale" Bilderfassung wird von der mechanischen

Bewegung der Messeinheit entlang einer Achse (32) durchgeführt mit einer modularen Erweiterung der Messeinheit in einer zweiten Achse (31). Dreidimensionale (Volumen) Messung kann vorzugsweise durch die Verwendung konfokaler Optik (wie in **Abb. 4** beschrieben) erreicht werden, wodurch die Messung auf eine bestimmte Tiefenschärfe in einer dritten Achse (44) begrenzt werden kann. Die Messung wird, wie gezeigt, an der Stelle, die durch die gestrichelte Linie (34 – im Folgenden "zu messende Linie") gekennzeichnet ist, durchgeführt; diese Linie kann sich über jede gewünschte Länge der Achse 31 erstrecken. In dieser Achse wird das zu messende optische Signal durch das mikrooptische System (33) (Mikrooptik 3) in Segmente aufgeteilt, wie in Bezug auf **Abb. 2** beschrieben. Die genannte zu messende Linie kann ganz oder teilweise optisch erregt (beleuchtet) werden, wobei die genannte Erregung von jeder beliebigen Richtung auf die Fläche treffen kann. Das mikrooptische Messgerät besteht aus einem mikrooptischen System (33), einer oder mehreren Sensormatrizen (41₁, 41₂, ... 41_n), optional mit thermoelektrischer (Peltier) Kühlung (42) für den/die Sensor(en), einem Gehäuse (43) und zugehöriger Elektronik (6; **Fig. 2**). Das mikrooptische System sammelt effizient optische Signale von der zu messenden Linie wie durch die Strahlen (35) über eine Lichtsammelleinrichtung (36) mit hoher numerischer Brennweite gezeigt. Zu dem mikrooptischen System können gehören:

- a) eine Einrichtung (37), um Erregungslicht durch das mikrooptische System und auf die beschriebene zu messende Linie zu koppeln, wie in Bezug auf **Abb. 5** beschrieben,
- b) eine Einrichtung (38), um unerwünschtes Licht selektiv auszufiltern, wie z. B. absorptive, reflektive oder optische Interferenz-Filter oder dergleichen,
- c) eine Einrichtung (39) zur Trennung des Lichtes in seine Wellenlängenkomponten wie z. B. ein Gitter oder Prisma oder dergleichen.

[0051] Ferner besteht das mikrooptische System aus einer Einrichtung (40) zum Fokussieren des gesammelten Lichtes auf den/die Sensoren. Das Gehäuse bietet eine robuste, mechanisch präzise, stabile Basis für die Messeinheit. Das mikrooptische System ist vorzugsweise integraler Bestandteil dieses Gehäuses, von dem es umgeben ist und das als optische Öffnung oder Fenster fungiert. Außerdem kann das mikrooptische System hermetisch auf dem Gehäuse abgedichtet werden.

[0052] Der/die Sensoren können gekühlt und/oder temperaturstabilisiert werden, vorzugsweise durch einen oder mehrere thermoelektrische (Peltier) Kühler. In Ausführungsbeispielen, in denen der Sensor unter eine bestimmte Temperatur gekühlt wird, wird das Gehäuse hermetisch abgedichtet. Die entsprechende Sensorelektronik kann innerhalb oder außerhalb des genannten Gehäuses oder sowohl als auch angeordnet sein. Die bevorzugte Funktionalität beinhaltet Kommunikationseinrichtungen, Stromversorgung, Zeitsteuerung, Treiber, Temperaturmessung und -regelung, Signalverarbeitung, Ein-/Ausgangs- und Steuerfunktionen. Die optischen Signale werden vorzugsweise durch einen Bilderfassungssensor, wie z. B. CCD (Charged Coupled Device), CMOS (Complimentary Metal Oxide Semiconductor), CID (Charge Injection Device) oder dergleichen gemessen. Um die Leistung zu maximieren, werden Sensormerkmale einschl. eines oder mehrerer der folgenden Merkmale bevorzugt:

- a) Schnelles Löschen von allen oder einem Teil der Pixel, wie das Löschen des ganzen Sensors und/oder des

seriellen (Auslese-) Registers durch einen einzelnen Impuls.

b) Eine Architektur für Einzelbildübertragung oder "interline transfer", um die Einschaltzeit für die Lichtsammmlung zu erhöhen und um die Unschärfe zu reduzieren

c) Zufallszugriff auf Pixel erhöht Geschwindigkeit und erlaubt adaptive Erfassung in Echtzeit.

d) Mikrolinsen, um den Füllungsfaktor zu erhöhen.

e) Mehrere serielle Register, geteilte serielle Register, und/oder mehrere Ausgänge, die die Geschwindigkeit erhöhen.

f) Hohe Verlagerungsraten in horizontaler sowie vertikaler Richtung, ermöglicht durch Sensormerkmale wie Brücken aus Metall über Gatter und Polysilikon-Verbindungen, Reduzierung von verteilten Widerständen und Kapazitäten bei Verbindungen, Ansteuern von Signalen am Chip von mehreren Stellen anzusteuern.

g) "summing wells" (Summierungsschächte) an jedem Ausgang, die programmierbare Bildpunkt-Zusammenfassung ("pixel binning") ohne nachteiliges Rauschen ermöglichen.

h) Maßnahmen gegen Übersprechen ("anti-blooming") im aktiven Bereich, Speichergebiet und/oder serielle Register [1 oder mehrere].

i) Aufteilung der Sensoren in eine Vielzahl von Sub-Bereichen von Pixeln, wobei die Sub-Bereiche einzeln und/oder gleichzeitig gelesen und/oder angesteuert werden können.

[0053] **Abb. 4** zeigt ein Ausführungsbeispiel eines mikrooptischen Systems (50) der Vorrichtung gemäß dieser Erfindung für konfokale Messung. Hier werden die Funktionen, die zusätzlich zu den Funktionen in **Abb. 3** beschrieben sind, beschrieben. In diesem Ausführungsbeispiel wird das Licht, das von der zu messenden Linie aufgefangen wird, durch eine Fokussiereinrichtung (53) neu fokussiert. Bei diesem Brennpunkt wird eine Einrichtung für räumliche Filterung (54) platziert, vorzugsweise in der Achse, die senkrecht zu der zu messenden Linie steht. Diese räumliche Filterungs-Einrichtung besteht vorzugsweise aus einer räumlich variablen Schicht (Maske), die selektiv verhindert, dass Licht auf den Sensor trifft; dies kann durch Absorption, Reflexion, Refraktion und/oder Diffraktion erfolgen. Das Licht wird durch die Einrichtung (55) parallel gerichtet, kann weiter durch die Filtereinrichtung (38) gefiltert werden und in die Komponenten seiner Wellenlänge durch eine Einrichtung (39) wie z. B. ein Gitter, Prisma oder dergleichen aufgeteilt werden. Das sich daraus ergebende zu messende optische Signal wird auf dem/den Sensoren an der Ebene (56) fokussiert. Wie in **Abb. 4** veranschaulicht, wird das/die Spektrum/Spektren (57), das von dem/den Punkten (51) auf dem Zielobjekt stammt und/oder von einer oder einer Vielzahl von Regionen auf dem Sensor (58) gemessen, wobei die entsprechenden Pixel-Sätze durch Programmierung in Echtzeit definiert oder geändert werden können. Das in diesen Pixeln enthaltene Signal kann am Chip summiert werden. Die Pixel-Sätze können für verschiedene Wellenlängenbänder der gemessenen Proben stellvertretend sein. Die besagten programmierbaren Regionen ermöglichen die räumliche Filtrierung des Signals von gewünschten Punkten an der zu messenden Linie in zwei Dimensionen.

[0054] **Abb. 5** zeigt ein Ausführungsbeispiel einer mikrooptischen Messeinheit der Vorrichtung gemäß dieser Erfindung, wobei die Erregung (Belichtung) des Zielobjekts durch die räumliche Lichtmodulation variabel ist. Dies ist besonders nützlich für adaptive Optimierung der Probenerregung, was ein Verfahren für die Erhöhung der Gleichmä-

Bigkeit und des dynamischen Messbereichs und für die selektive Fotochemie (z. B. das Katalysieren von Reaktionen) ist. Erregungslicht (Beleuchtung) (52), welches vorzugsweise einem Weg in Form einer Linie folgt, wird in einer oder zwei Dimensionen durch eine Filtereinrichtung (60) räumlich gefiltert und auf der zu messenden Linie (34) fokussiert. Die räumliche Lichtmodulation ist vorzugsweise in Echtzeit programmierbar. Dieses Erregungslicht kann vorzugsweise mit dem Mikrooptiksystem durch (37) gekoppelt werden, wodurch das Licht durch Reflexion (z. B. Spiegel, dichroitischen Filter), ein Gitter und dergleichen beeinflusst wird. Die genannte, programmierbare räumliche Filterung ist vorzugsweise ein SLM (räumlicher Lichtmodulator), welcher vorzugsweise ein integraler Bestandteil des mikrooptischen Systems ist und LCD-Technologie (Flüssigkeitskristallanzeige), Mikrospiegel, Optoakustik oder dergleichen verwenden kann, und die Intensität des ausgestrahlten Lichtes variieren kann. Das Erregungslicht kann räumlich ununterbrochen [A.d.Ü.: nicht mit Maske versehen] entlang der Richtung der zu messenden Linie (34) aus einem oder einer Vielzahl von Strahlen bestehen und/oder die genannten Strahlen können mechanisch bewegt (abgastet) werden.

[0055] Bezogen auf Abb. 6 stellt dieses Ausführungsbeispiel der mikrooptischen Messeinheit den gleichzeitigen Erfassungsbetrieb in mehreren Modi dar. Dies ermöglicht Echtzeit-Anpassung während des Messvorgangs und bietet Vorteile wie z. B.:

- a) Optimierung der Messung durch ein Verfahren wie automatische Positionierung (X, Y und Fokussierung) der Messeinheit, Auffinden von Proben und entsprechende Anpassung des/der Auslesemodus/-modi und Erfassungsparameter der Sensorik.
- b) Messung von geeigneten Flächen (nicht parallel zur Bewegungsebene der Messeinheit).
- c) Gleichzeitige Erfassung/Änderung von Informationen vom Probenträger und/oder von den Proben selbst, während die Proben gemessen werden. Diese Informationen von den Proben können auch in Echtzeit benutzt werden, um die Messungen zu optimieren.

[0056] Die Messeinheit misst das Zielobjekt oder den Probenträger (30) durch Bewegung in Richtung 32. Das Zielobjekt integriert bevorzugt eine oder eine Vielzahl von bestimmten Flächen (75), welche der Vorrichtung Lese- oder Schreibzugriff auf Informationen geben. Ein anderer Teil oder mehrere erste Teile der Optik (71) und die entsprechende Erfassung (73) der Messeinheit wird/werden für die Erfassung von Informationen aus Merkmalen auf dem Zielobjekt angewandt, wie Bezugspunkte (76), Markierungen (79), Bezugssignale (80), Strichcodes (78) und dergleichen. In dem in Fig. 6 gezeigten Beispiel umfassen beide Seiten der Messeinheit einen ersten Teil. Zweite Teile der Optik (72) und die entsprechende Erfassung (74) der Messeinheit können für die gleichzeitige optimierte Messung von Proben eingesetzt werden. Die Messeinheit kann vorzugsweise in Bezug auf das Zielobjekt räumlich durch die Positioniereinrichtung (87) in Stellung gebracht werden, das vorzugsweise der Hochgeschwindigkeits-Rückmeldesteuerung der Gerätesteuerung unterliegt. Die Funktionalität, die durch Blöcke (81) bis (86) gekennzeichnet ist, wird in die Elektronik (6, 7) und Gerätesteuerung (10) umgesetzt, wie in Abb. 1 beschrieben. Zwei zu messende Linien mit entsprechender Optik (70₁ und 70₂) werden gezeigt, wobei eine einzelne oder eine Vielzahl der zu messenden Linien ebenfalls umgesetzt wird/werden.

[0057] Als ein erstes Beispiel, kann die Vorrichtung Be-

zugspunkte/Markierungen an dem Zielobjekt abtasten (erfassen), wobei die Lage der Proben kalibriert wird.

[0058] Diese Informationen werden von einem Algorithmus (83) verarbeitet. Die Messung der Proben kann sofort durch Programmierung der Sensorauslese-Modi optimiert werden, optimal über Sensorsteuerungen (81, 82), durch Positionssteuerungen (84 und 85) und/oder durch Steuerung anderer Parameter (88), wie z. B. der Lichtquelle. Die Proben werden deshalb optimaler gemessen, wobei die Ergebnisse durch einen zweiten Algorithmus (86) weiter verarbeitet werden können. Zum Beispiel kann der Pixelsatz auf dem Bildsensor, der Licht von einer der Proben (88) oder von einer gewünschten Wellenlängen-Bandbreite jeder Probe enthält, in Echtzeit (während des Messvorgangs) festgestellt und am Chip summiert ("pixel binning") werden, um die Empfindlichkeit zu erhöhen.

[0059] Als zweites Beispiel kann die Vorrichtung Merkmale auf dem Zielobjekt wie z. B. Streifen (77) in der Abtastrichtung messen, um Informationen über die Fokussierung und Lage zu erhalten. Die Vorrichtung führt dann eine Lageeinstellung über die Lageeinstellungseinrichtung (87) durch, um der unebenen Fläche zu "folgen", und dadurch ihre räumliche Stellung (besonders die Fokussierung) bezüglich des Zielobjektes zu optimieren.

[0060] Als drittes Beispiel beinhaltet die Vorrichtung zwei oder mehr Messpositionen (zu messende Linien), die sequentiell in der Abtastrichtung positioniert sind. Dies ermöglicht einen hohen Grad der Messoptimierung, weil die folgenden zu messenden Linien die gewonnenen Informationen aus vorhergehenden zu messenden Linien für die Optimierung benutzen können. Eine erste zu messende Linie führt zum Beispiel die Bilderfassung des Zielobjektes durch. Diese Bilder werden sofort verarbeitet und die Informationen werden benutzt, um das Messsystem zu optimieren, bevor eine zweite zu messende Linie Messungen durchführt. Parameter, wie Fokussierung, Abtastgeschwindigkeit, Erregungsintensität, Belichtungszeit, Sensorauslesemodus usw. können optimiert werden. Weiterhin ermöglichen mehrere zu messende Linien die Durchführung der Bilderfassung und spektrale Messung der Fläche in einem Abtastvorgang.

[0061] Abb. 7 zeigt ein Ausführungsbeispiel einer Einrichtung für die Trennung von Licht in die Komponenten seiner Wellenlänge, vorzugsweise basierend auf der Verwendung eines einfachen binären Gitters (39) mit einer Ebene. Die Schlitze eines solchen Gitters können lithografisch unter Verwendung einer einzelnen Maske (z. B. durch Elektronenstrahl-Lithografie) hergestellt und kostengünstig vervielfältigt werden. Das Gitter trennt einen parallel gerichteten Lichtstrahl (90) in ein "zweiseitiges Spektrum", hauptsächlich bestehend aus den Null-(95)Plus-eins-(93)- und Minuseins-(92)Spektralordnungen. Diese werden auf einer Sensorebene (91) durch eine Fokussierungseinrichtung (40) fokussiert. Ein typisches laserinduziertes, fluoreszierendes Spektralmuster wird in Abb. 7 gezeigt, wobei die Laserwellenlänge von (94₁ und 94₂) dargestellt wird. Es ist bekannt, dass ungefähr 40% der auftretenden Energie in der Plus-Eins-Spektralordnung enthalten sind und 40% in der Minus-Eins-Ordnung. Durch das Sammeln dieser beiden Ordnungen kann eine Gesamteffizienz von ca. 80% erreicht werden, was normalerweise besser ist als "blazed" [A.d.Ü.: ein Ätzverfahren] holografische Gitter aus dem aktuellen Stand der Technik. Weiterhin sind solche einfachen binären Gitter besonders für die Integration in mikrooptische Systeme geeignet.

[0062] Die Abb. 8 bis 14 zeigen verschiedene Ausführungsbeispiele für die Erfassung von zweiseitigen Spektral-Informationen unter Verwendung von Bildsensor/en, wobei

eines aus möglicherweise einer Vielzahl von Sensoren gezeigt wird. Zweiseitige Spektren werden gezeigt, die auf die aktive (lichtempfindliche) Fläche (100) projiziert werden, obwohl dies jedes gewünschte Bild sein kann, das von der Messeinheit erzeugt wurde. Die Plus-eins- und Minus-Eins-Spektralordnungen werden auf die Flächen (98₁ und 98₂) projiziert, wobei die Spektren von einzelnen Proben von (106₁, 106₂, ... 106_m) stammen. Die Spektren jeder Probe können durch die Verwendung einer oder einer Vielzahl programmierbaren Subflächen (101) gemessen werden. Weil die Plus-eins- und Minus-Eins-Ordnungen Spiegelbilder von einander auf dem Sensor sind, können diese zwei Hälften des zu messenden Spektrums neu kombiniert (zusammenaddiert) werden, entweder durch Ladungskombinierung ("pixel binning") auf dem Chip, durch analoge Summierung in der Sensor-Signalkette, durch digitale Summierung in der Gerätesteuerung oder durch Bildverarbeitungssoftware. Im Falle von CCD-Sensoren:

- a) Serielle (Auslese-) Register werden von (102) und (103) dargestellt, wobei die gestrichelten Linien auf optionale Merkmale hinweisen.
- b) Jedes serielle Register kann in mehrere Segmente unterteilt werden (104₁, 104₂, ... 104_n), mit Ausgängen (105₁, 105₂, ... 105_n).
- c) Ein "summing well" an jedem Ausgang sowie auch eine Einrichtung für schnelles Löschen der seriellen Register, wie z. B. Einzelpulslöschung in einen Ladungskollektor sind vorzuziehen. In Bezug auf das erste Ausführungsbeispiel in Abb. 8, kann der gezeigte Bildsensor ein Vollbild- oder "interline-transfer"-CCD sein. Letzterer wird in diesem Ausführungsbeispiel bevorzugt, weil er eine höhere Einschaltdauer für die Lichtsammlung bei höheren Bildraten ermöglicht, elektronischen Verschluss erlaubt, und die Unschärfe reduziert.

[0063] Im Falle von zweiseitigen Spektren kann die Null-Ordnung (95), die im Gebiet (99) steht, ignoriert werden oder kann zur Ortung und für Kalibrierungszwecke verwendet werden oder als Eingang für die Echtzeit-Adaptation zur Messoptimierung. Die zwei Spektralordnungen können gleichzeitig gemessen werden.

[0064] In Bezug auf das zweite Ausführungsbeispiel (Abb. 9) können die Plus-eins- und Minus-Eins-Spektren unter Verwendung von separaten Bildsensoren (110) und (111) gemessen werden. Der Hauptzweck hier ist die Reduzierung der Sensorfläche in Fällen, in denen der Abstand zwischen den ersten Ordnungen bedeutend ist.

[0065] Mit Bezug auf das dritte Ausführungsbeispiel in Abb. 10 kann ein Bildübertragungs-CCD benutzt werden, um zweiseitige Spektralinformationen zu erfassen. Der aktive Bereich (112) wird belichtet, dann schnell unter die beschattete Region (113 elektronische Verschlussbetätigung) verschoben. Während die beschattete Region über das serielle Register gelesen wird, findet die nächste Belichtung statt und zwar in der aktiven Region.

[0066] Mit Bezug auf das vierte Ausführungsbeispiel in Abb. 11 kann ein Bildübertragungs-CCD mit zwei beschatteten Regionen (116, 117) benutzt werden, um die zweiseitigen Spektralinformationen zu erfassen. Die aktive Region wird in zwei separat steuerbare Regionen (114 und 115) unterteilt. In diesem Fall können zwei Spektralordnungen gleichzeitig gemessen werden.

[0067] Mit Bezug auf das fünfte Ausführungsbeispiel in Abb. 12 können zwei Bildübertragungs-CCD (118 und 119) benutzt werden, um die zweiseitigen Spektralinformationen zu erfassen.

[0068] Mit Bezug auf das sechste Ausführungsbeispiel in Abb. 13 kann der gezeigte Bildsensor ein CCD vom Typ "Vollbild" oder "interline transfer" sein, wobei ein oder zwei serielle Register (120, 123) zwischen den zu messenden Spektralordnungen positioniert werden. Das Sammeln von Licht der Null-Ordnung wird durch eine Einrichtung wie z. B. eine Aluminiummaske am Sensor oder durch Blockieren des Lichts "off-chip" verhindert, d. h. durch Abblocken des Lichts mit Hilfe einer mechanischen Maske oder Blende, die kein Bestandteil des/r fotoelektrischen Konvertierungsbauelements/e ist. Die Spektralhälften (121, 122) können direkt am Chip im seriellen Register während des Ausleseprozesses neu kombiniert ("binned") werden.

[0069] Bezug nehmend auf das sechste Ausführungsbeispiel in Abb. 14 kann hier ein Bildübertragungs-Bauelement, wie in Abb. 13 beschrieben, eingesetzt werden. Abb. 15 und 16 zeigen ein Ausführungsbeispiel einer Einrichtung und ein Verfahren für die Durchführung von "gated" Detektion unter Verwendung von Bildsensor/en. Solche "time-gated" Fluoreszenz- oder Lumineszenz-Messungen mit spektraler Unterscheidung schließen effektiv Hintergrund-Autofluoreszenz und -Lumineszenz aus, wodurch empfindliche Messungen ermöglicht werden. Abb. 15 zeigt ein Ausführungsbeispiel von "time-gating" am Sensor; Abb. 16 zeigt ein Beispiel einer entsprechenden Zeitfolge von Ereignissen während der Messung (Licht sammeln). Typischerweise wird eine Lichtquelle mit besonderen Wellenlängen-Merkmalen kurzzeitig pulsierend (140) betrieben, um die Proben zu erregen. Unerwünschtes, emittiertes Licht (z. B. Hintergrund-Autofluoreszenz) (141) und das zu messende emittierte Licht (142) werden mit verschiedenen zeitlichen Verzögerungen gezeigt. Das Erregungslicht wird von einer oder mehreren Erfassungseinrichtungen (131₁, 131₂, ... 131_n) erfasst und durch eine Detektionseinrichtung detektiert (132). Die Erfassungseinrichtung und/oder die Detektionseinrichtung können vorzugsweise auf dem Bildsensor-Chip integriert oder "off-chip" in der Messeinheit implementiert werden. Basierend auf der Detektion dieses Erregungslichtes erzeugt die Detektionseinrichtung ein "gating" (Sperr-)Eingangssignal (143) und sendet es an eine Einrichtung zur Erfassungssteuerung (133), die dann die Erfassung von Emissionsspektren vom Bildsensor frei gibt ("gates"). Nachdem der größere Teil der gewünschten Emission in einem aktiven Gebiet erfasst wurde, speichert oder addiert (144) die Erfassungssteuerung dieses Signal mit anderen, die vorher gesammelt wurden, in einer Speicherregion, die gegen auftreffendes Licht abgeschirmt ist. Der in der Speicherregion erreichte Signalpegel (145) steigt deshalb mit jedem Erregungspuls. Am Ende der Messzeit wird die Speicherregion gelesen. Unterscheidung zwischen Hintergrund-Autofluoreszenz und dem erwünschten emittierten Signal kann auch gleichzeitig auf der Basis deren spektralen Unterschiede durchgeführt werden. Außerdem können die genannten aktiven Gebiete und die entsprechenden Speicherregionen auf Pixelbasis realisiert werden.

[0070] Weil die entsprechenden zeitlichen Verzögerungen typischerweise zwischen mehreren Nanosekunden und Hunderten von Mikrosekunden liegen, kann die Betriebsgeschwindigkeit der Erregungserfassung, "gating" und Erfassungssteuerung vorzugsweise durch Integration der soeben genannten Funktionen auf dem Bildsensor selbst oder alternativ sehr nahe am Sensor in der Messeinheit maximiert werden.

[0071] Ein Beispiel der Anwendung dieser Erfindung für die Spektralmessung einer Vielzahl von Objekten, die große Abstände innerhalb einer verhältnismäßig großen Fläche aufweisen, ist die gleichzeitige Messung von mehreren Elektrophorese-Mikrokanälen auf einer Mikroplatte oder

"lab-on-chip". In diesem Fall kann die Messeinheit eine minimale Anzahl kleiner Bildsensoren beinhalten, die entlang einer ersten Achse angeordnet werden, um die Anzahl von Messpunkten in einer Reihe entlang dieser Achse zu erfassen. In einer zweiten Achse wird die Messeinheit zwischen Reihen von Messpunkten in Schritten bewegt. Durch die Verwendung von sich wiederholenden Abtastbewegungen über die Fläche können alle Messpunkte mit einer bestimmten Proben-Abtastrate gleichzeitig gemessen werden. Diese Rate kann durch Bausteine, die die Anzahl von Messeinheiten, die parallel betrieben werden, erhöhen. Durch die Anwendung der Echtzeit-Merkmale und Betrieb in mehreren Modi kann bei dieser Erfindung, wie oben beschrieben, die Messqualität verbessert werden, z. B. durch optimale Positionierung der Erregung in die Mikrokanäle hinein, durch die Verwendung des Sensors und/oder automatische Fokussierung und Anpassung auf geneigte Flächen während des Messverfahrens.

Patentansprüche

1. Eine Vorrichtung für fotoelektrische Messung, bestehend aus:

- a) einem einzelnen oder einer Vielzahl von fotoelektrischen Konvertierungsbauelementen, vorzugsweise Matrixsensor/en wie z. B. CCD, CMOS, CID usw.,
- b) einem optischen System, das modular in einer Achse oder eine Vielzahl von Achsen erweiterbar ist, um elektromagnetische Emission von einer Linie oder einer Fläche in jeder gewünschten Größe an einem Objekt zu erfassen, mit jeder gewünschten Auflösung, wobei das genannte optische System vorzugsweise die besagte elektromagnetische Strahlung modular in eine Vielzahl von kleineren Segmenten trennt und die elektromagnetische Emission entsprechend der genannten kleineren Segmente auf den einzelnen oder einer Vielzahl von einzelnen fotoelektrischen Konvertierungsbauelementen projiziert, und
- c) einer Sensorelektronik, die im Zusammenhang mit dem/den genannten fotoelektrischen Konvertierungsbauelementen steht, die es erlaubt, den Betriebsmodus und die Funktionalität der genannten fotoelektrischen Konvertierungsbauelemente zu definieren und in Echtzeit zu ändern, wobei Funktionen, wie z. B. die Auslesesequenz von Pixeln und die unbegrenzte Flexibilität der Bildpunkt-Summierung ("pixel binning") in zwei Dimensionen voll programmierbar sind und die genannten fotoelektrischen Konvertierungsbauelemente unabhängig voneinander und/oder gleichzeitig betrieben und/oder angesteuert werden können.

2. Die Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die genannten Segmente elektromagnetischer Emission aus einer Vielzahl von überlappenden Regionen auf der zu messenden Linie oder dem zu messenden Bereich stammen.

3. Die Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die genannten Segmente elektromagnetischer Strahlung aus einer oder einer Vielzahl von Regionen auf der zu messenden Linie oder Fläche stammen, wobei die Regionen benachbart sind oder zwischen den genannten Regionen ein Abstand gegeben sein kann, der den Regionen entspricht, die für die Messung nicht interessant sind, wobei die Vorrichtung ihre Funktionalität vorzugsweise nur für die zu mes-

senden Bereiche bietet.

4. Die Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das genannte optische System einen Vergrößerungsfaktor größer, gleich oder kleiner eins zur Verfügung stellt.

5. Die Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass das/die genannten fotoelektrischen Konvertierungsbauelemente mehrere, leicht erhältliche, handelsübliche Matrixsensoren, die nebeneinander liegen, umfasst/umfassen, wobei die genannten Matrixsensoren vorzugsweise Halbleiter-Elemente, die in einem IC-(integrierten Schaltkreis)Gehäuse untergebracht sind, beinhalten.

6. Die Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass das/die genannten fotoelektrischen Konvertierungsbauelemente eine Vielzahl von aneinanderfügbaren Matrixsensoren umfasst/umfassen, die nebeneinander angeordnet sind und nebeneinander stapelbar sind, so dass sich ein Minimum an Totraum zwischen den aktiven Flächen ergibt.

7. Die Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass das/die genannten fotoelektrischen Konvertierungsbauelemente eines oder einen Teil der folgenden Merkmale beinhalten/n:

- a) eine Einrichtung zum sehr schnellen Löschen der Ladung vom/von den fotoelektrischen Konvertierungsbauelementen, wie z. B. das Löschen der ganzen Ladung im/in den fotoelektrischen Konvertierungsbauelementen und/oder im/in den seriellen (Auslese-) Registern des/r genannten fotoelektrischen Konvertierungsbauelemente durch einen einzelnen Puls oder dergleichen,
- b) "summing well(s)" an jedem/jeden Ausgang/Ausgängen der fotoelektrischen Konvertierungsbauelemente,
- c) "metal-strapped gates" und Verbindungen, um die Taktgeschwindigkeiten zu erhöhen,
- d) hinterbeleuchtete CCD-Technologie mit dünner gemachten Substraten,
- e) Betriebsmodus "Multi-Pinned Phase (MPP)" mit niedrigem Dunkelstrom
- f) "frame transfer" Architektur,
- g) "interline transfer" Architektur,
- h) "full-frame" Übertragungsarchitektur,
- i) Ladungsverstärkung auf dem fotoelektrischen Konvertierungsbauelement, wie z. B. durch Lawinen- ("avalanche") oder Auftreff-Ionisationswirkungen oder dergleichen
- j) Faseroptikbündel direkt auf dem fotoelektrischen Konvertierungsbauelement gebondet,
- k) ein oder eine Vielzahl von Ausgängen,
- l) ein oder eine Vielzahl von seriellen (Auslese) Registern,
- m) Segmentierung des/der fotoelektrischen Konvertierungsbauelements/e, wobei alle Segmente gelesen und/oder einzeln und/oder gleichzeitig angesteuert werden können,
- n) integrierte Mikrolinsen,
- o) Anti-Übersprechfunktion in der aktiven Fläche, in der Speicherregion und/oder im/in den seriellen Registern.

8. Die Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass das genannte optische System die Integration von einer oder irgendeiner Kombination von mikrooptischen Komponenten enthält, wie z. B. refraktive, diffraktive, reflektive, absorptive Elemente, faseroptische und/oder räumlich filternde Elemente und/oder eine oder mehrere daraus be-

stehende Matrizen.

9. Die Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, weiterhin umfassend eine Kühlvorrichtung, vorzugsweise unter Verwendung von (einem) thermoelektrischen (Peltier) Bauelement(en), zur Kühlung und/oder Temperaturregelung des/der genannten fotoelektrischen Konvertierungsbauelemente.

10. Die Vorrichtung nach Anspruch 9, weiterhin umfassend ein Gehäuse, in dem das/die genannten gekühlten fotoelektrischen Konvertierungsbauelement/e und die dazugehörigen Kühlvorrichtungen untergebracht ist/sind, um die Kondensation auf Flächen, die im optischen Weg liegen, zu verhindern, wobei das genannte Gehäuse vorzugsweise hermetisch abgedichtet ist und noch bevorzugter unter Unterdruck steht oder mit einem Inertgas wie Argon oder dergleichen, gefüllt ist.

11. Die Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass das genannte optische System ein integraler Bestandteil eines Gehäuses ist, in dem das/die genannte(n) fotoelektrische(n) Bauelement(e) untergebracht ist/sind.

12. Die Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass das genannte optische System beim Hersteller innerhalb von spezifizierten Toleranzen vorher räumlich und spektral in Bezug auf das/die genannten fotoelektrischen Konvertierungsbauelemente so ausgerichtet wurde, dass die Fokussierebene des zu messenden Objektes und die Positionierung der elektromagnetischen Strahlung, die auf das/die Konvertierungsbauelemente trifft, innerhalb der spezifizierten Toleranzen liegt.

13. Die Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, weiterhin umfassend eine elektromagnetische Erregungsstrahlung (Beleuchtung), dadurch gekennzeichnet, dass deren Brennpunkt beim Hersteller innerhalb von spezifizierten Toleranzen in Bezug auf das genannte optische System und auf das/die genannten fotoelektrischen Konvertierungsbauelemente vorher räumlich so ausgerichtet wurde, dass die Messleistung innerhalb spezifizierter Toleranzen optimiert ist, wobei die besagte Messleistung vorzugsweise einen oder mehrere der folgenden Punkte beinhaltet: Fokale, spektrale und räumliche Positionierung und Auflösung; Empfindlichkeit; "limit of detection", Erfassungsgeschwindigkeit.

14. Die Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass das genannte optische System eine Vorrichtung zur Einkopplung in das optische System und Fokussierung der genannten elektromagnetischen Erregungsstrahlung (Beleuchtung) an der zu messenden Linie oder der zu messenden Fläche enthält.

15. Die Vorrichtung nach einem der Ansprüche 13 oder 14, dadurch gekennzeichnet, dass das genannte optische System eine Möglichkeit zur räumlichen Variation der genannten Erregung (Beleuchtung) auf der zu messenden Linie oder der zu messenden Fläche enthält, wobei die genannte Möglichkeit vorzugsweise in Echtzeit programmierbar ist, vorzugsweise mit dem optischen System integriert, und besonders bevorzugt LCD-basierte, optoakustische, mikrospiegelbasierte räumliche Lichtmodulator(en) oder dergleichen benutzt.

16. Die Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass alle ihre Komponenten in einer kompakten, miniaturisierten Messeinheit eng integriert sind, vorzugsweise mit allen Komponenten des genannten mikrooptischen Systems, in Bezug

aufeinander und in Bezug auf das/die genannten fotoelektrischen Konvertierungsbauelemente permanent fixiert, ohne mechanische Einstellungen.

17. Die Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass das genannte optische System eine Vorrichtung für die Verteilung der elektromagnetischen Strahlung je nach Wellenlänge enthält und die resultierenden Spektren auf das/die genannten fotoelektrischen Konvertierungsbauelementen projiziert.

18. Die Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass die Funktionalität des genannten optischen Systems und des/der genannten fotoelektrischen Konvertierungsbauelements/e räumlich variiert, so dass z. B. Messungen verschiedener Art gleichzeitig durchgeführt werden können.

19. Die Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass das genannte optische System ein konfokales System ist und mindestens einen räumlichen Filter umfasst, wobei die elektromagnetische Strahlung von einer Vielzahl von Punkten auf eine zu messende Linie oder Fläche an bestimmten Punkten oder Ebenen, die nachzufokussieren sind, räumlich gefiltert wird, und der genannte Filter vorzugsweise als Nadelloch oder Schlitz umgesetzt wird, das/der durch absorptive, diffraktive, refraktive Element(e) ausgeführt werden und/oder durch eine oder eine Vielzahl von programmierbaren Sub-Bereichen der Pixel des/der besagten fotoelektrischen Konvertierungsbauelements/e definiert werden kann.

20. Die Vorrichtung nach einem der Ansprüche 17 bis 19, dadurch gekennzeichnet, dass es in eine erste Richtung modular erweiterbar ist, um eine bestimmte Länge einer Linie auf einer Fläche eines Zielobjektes zu messen und eine Einrichtung umfasst, die die Vorrichtung vorzugsweise schrittweise und/oder abtastend in eine zweite Richtung bewegt, um die genannte Fläche zu messen.

21. Die Vorrichtung nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, dass es ein oder mehrere Bilder einer Fläche oder einer Vielzahl von Sub-Bereichen erzeugt, wobei das/die genannten fotoelektrischen Konvertierungsbauelemente vorzugsweise in einem "zeitverzögerten Integrationsmodus", Zeilenabtast- oder Bildverarbeitungsmodus betrieben wird/werden.

22. Die Vorrichtung nach Anspruch 21, vorzugsweise in Verbindung mit Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass die elektromagnetische Strahlung der zu messenden Fläche oder ihrer Sub-Bereiche auf dem/den fotoelektrischen Konvertierungsbauelementen spektral verteilt wird, und die spektrale Achse senkrecht zur Bewegungsachse der Vorrichtung steht.

23. Die Vorrichtung nach einem der Ansprüche 17 bis 22, dadurch gekennzeichnet, dass eine Vielzahl von zu messenden Linien in der besagten ersten Richtung gleichzeitig gemessen werden, wobei die genannten zu messenden Linien der Reihe nach in der Bewegungsrichtung der Vorrichtung angeordnet sind.

24. Die Vorrichtung nach einem der Ansprüche 17 bis 23, dadurch gekennzeichnet, dass die genannte Einrichtung für die Verteilung der elektromagnetischen Strahlung nach Wellenlänge aus einem binären Gitter besteht, wobei ein binäres Gitter aus einer einzigen Ebene bzw. eine einzelne Maske besonders bevorzugt wird, wobei die ungeraden bzw. minus-eins und geraden bzw. plus-eins Spektren erster Ordnung beide vom Gerät gleichzeitig erfasst werden.

25. Die Vorrichtung nach Anspruch 24, weiterhin umfassend eine Kombiniereinrichtung zum Kombinieren der genannten ungeraden und geraden Spektren erster Ordnung im/in den fotoelektrischen Konvertierungsbauelemente, vorzugsweise durch Bildpunkt-Zusammenfassung während des Ausleseprozesses. 5
26. Die Vorrichtung nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, dass die genannte Sensorelektronik die genannten ungeraden und geraden Spektren erster Ordnung analog kombiniert. 10
27. Die Vorrichtung nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, dass die genannte Sensorelektronik die genannten ungeraden und geraden Spektren erster Ordnung digital kombiniert, vorzugsweise auf der Linie, der Reihe nach, in Echtzeit. 15
28. Die Vorrichtung nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, dass die genannten ungeraden und geraden Spektren erster Ordnung von der genannten Sensorsteuerung digital kombiniert werden, vorzugsweise auf der Linie, der Reihe nach, in Echtzeit. 20
29. Die Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 28, dadurch gekennzeichnet, dass die genannten Erregungsquellen (Beleuchtung) und die zugehörige Elektronik ein integraler Bestandteil der Vorrichtung ist, wobei das genannte optische System elektromagnetische Strahlung von der genannten Erregungsquelle zum zu messende Objekt liefert. 25
30. Die Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 29 für Messungen, die durch "excitation gating" und/oder "emission lifetime" gestützt sind, umfassend: 30
- a) eine Einrichtung zum Pulsen der Erregungsquelle (Beleuchtung), wobei eine Messung einen oder eine Vielzahl solcher Impulse beinhalten kann, 35
 - b) eine Einrichtung zum Erfassen des elektromagnetischen Strahlungsimpulses auf dem Wellenlängenband, das der Erregungsquelle (Beleuchtung) entspricht, und eine Einrichtung zum Detektieren des elektromagnetischen Strahlungsimpulses auf der Ebene des/der genannten fotoelektrischen Konvertierungsbauelements/e, 40
 - c) eine Einrichtung zum Sammeln der gewünschten elektromagnetischen Strahlung durch die aktive Fläche des/der genannten fotoelektrischen Konvertierungsbauelements/e nur während einer programmierbaren, definierten, auf den Erregungsimpuls bezogenen Zeit, und 45
 - d) eine Einrichtung zum integrieren/Summieren des Emissionssignals, das nach jedem Erregungsimpuls gesammelt wird, in verschatteten "Speicher"-Regionen auf dem/den fotoelektrischen Konvertierungsbauelementen, die nach einem oder einer Vielzahl von Erregungsimpulsen gelesen werden, wobei die genannten Sammeleinrichtungen und die Einrichtung zum Integrieren/Summieren vorzugsweise auf der Basis individueller Pixel ausgeführt werden. 50
31. Die Vorrichtung nach Anspruch 30, dadurch gekennzeichnet, dass die Erfassungseinrichtung, die Detektionseinrichtung, die Sammeleinrichtung und die Integrier-/Summiereinrichtung sowie alle darauf bezogenen Schaltkreise auf dem/den genannten fotoelektrischen Konvertierungsbauelementen integriert werden. 55
32. Die Vorrichtung nach Anspruch 30, dadurch gekennzeichnet, dass die Erfassungs-, Detektions- und Integrier-/Summiereinrichtungen auf (einem) separaten fotoelektrischen Konvertierungsbauelementen integriert werden, und die Pulseinrichtung und die Erfas-

- sungseinrichtung nahe an dem/den fotoelektrischen Konvertierungsbauelement/en liegen.
33. Die Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 32 enthält außerdem eine Einrichtung für das Bewegen und/oder die Positionierung der Vorrichtung in bis zu drei Dimensionen bezogen auf das zu messende Objekt, wobei die genannte Positionierungseinrichtung auch durch die genannte Steuerung in Echtzeit während der Messung steuerbar ist.
34. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 33, weiterhin umfassend eine Steuerung, vorzugsweise den intelligenten Detektor gemäß Patentanmeldung Nr. PCT/EP01/11027, die am 24.9.2001 mit dem Titel "Image Sensor Device, Apparatus and Method for Optical Measurements" ("Bildsensor, Vorrichtung und Verfahren für optische Messungen") eingereicht wurde, wobei die genannte Steuerung vorzugsweise ein integraler Teil der Vorrichtung ist.
35. Die Vorrichtung nach Anspruch 34, weiterhin umfassend eine Einrichtung zum separaten Senden der Messergebnisse von den genannten überlappenden Segmenten zur besagten Steuerung, wo sie zu einem einzigen Datenstrom zusammengefasst werden.
36. Die Vorrichtung nach Anspruch 34, weiterhin umfassend eine Einrichtung zum Zusammenfassen der Messergebnisse von den genannten überlappenden Segmenten zu einem einzigen Datenstrom durch die genannte Sensorelektronik und zum Senden des einzelnen Datenstroms zur genannten Steuerung.
37. Die Vorrichtung nach Anspruch 34, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verarbeitungseinrichtung in der genannten Steuerung die Überlappung der Segmente kompensiert, damit das Ergebnis für die ganze Linie oder Fläche steht, also ohne Lücken.
38. Die Vorrichtung nach Anspruch 37, dadurch gekennzeichnet, dass die genannte Verarbeitungseinrichtung aus einer programmierbaren Logik und dem entsprechenden Software-Programm besteht.
39. Die Vorrichtung nach Anspruch 37, dadurch gekennzeichnet, dass die genannte Verarbeitungseinrichtung aus einem Mikrokontroller und dem entsprechenden Software-Programm besteht.
40. Die Vorrichtung nach Anspruch 37, dadurch gekennzeichnet, dass die genannte Verarbeitungseinrichtung aus einem oder einer Vielzahl von DSPs (digitale Signalverarbeitungs-Prozessoren) und dem/den entsprechenden Software-Programm/en besteht.
41. Ein Verfahren für die Messoptimierung der genannten Spektren in Echtzeit unter Einsatz der Vorrichtung nach einem der Ansprüche 17 bis 40 dadurch gekennzeichnet, dass die verhältnismässig höhere elektromagnetische Strahlung von der Null-Ordnung und/oder von der/den Erregungsquellen (Beleuchtung) von dem/den genannten fotoelektrischen Konvertierungsbauelementen erfasst werden und die daraus gewonnenen Informationen sofort für den momentanen Standort der Spektren benutzt wird, wobei vorzugsweise die Null-Ordnung und/oder mehrere der spektralen Bandbreiten durch programmierbare zweidimensionale Bildpunktsummierung erfasst werden.
42. Ein Verfahren für die Leistungsoptimierung in Echtzeit während der Messung unter Einsatz der Vorrichtung nach einem der Ansprüche 34 bis 40, dadurch gekennzeichnet, dass die Messungen von einer oder einer Vielzahl von Messlinien von der genannten Steuerung sofort ausgewertet werden und das Ergebnis für die Optimierung der Messung, die von einer einzelnen oder einer Vielzahl von Messlinien durchgeführt wird,

verwendet wird.

43. Ein Verfahren für die Leistungsoptimierung in Echtzeit während der Messung von ebenen Flächen, die schräg (nicht parallel) bezogen auf die Vorrichtung stehen, unter Einsatz der Vorrichtung nach einem der Ansprüche 34 bis 40, dadurch gekennzeichnet, dass die Lage der Vorrichtung während der Messung so angepasst wird, dass die Fokussierung entlang der ganzen zu messenden Linie optimal ist.

44. Ein Verfahren für die Empfindlichkeitsoptimierung in Echtzeit während des Messvorgangs nach einem der Ansprüche 34 bis 40, wodurch die Lage und Größe der Pixel-Sub-Bereiche, die für die Messung bestimmter Wellenlängenbänder der Spektren, die auf das/die genannten fotoelektrischen Konvertierungsbauelementen projiziert werden, durch die genannte Steuerung, basierend auf Informationen, die von der Vorrichtung vorher erfasst wurden, optimiert werden, wobei insbesondere der Kompromiss zwischen spektraler Auflösung und Empfindlichkeit optimiert wird.

45. Ein Verfahren für die Leistungsoptimierung der Vorrichtung nach einem der Ansprüche 34 bis 40 in Echtzeit während der Messung dadurch gekennzeichnet, dass die Spektralmessachse an dem/den fotoelektrischen Konvertierungsbauelement/en in Echtzeit unter Verwendung von Informationen kalibriert wird, die von aktuellen oder vorher gemessenen Spektren gewonnen wurden, wobei bevorzugte Merkmale in den Spektren, die für die genannte Optimierung benutzt werden, unter anderem das Erregungssignal (Beleuchtung), spektrale Bezugsstandards auf dem zu messenden Objekt, bekannte RAMAN-Streuungsprofile und dergleichen sind.

46. Ein Verfahren für die Leistungsoptimierung in Echtzeit während der Messung unter Einsatz der Vorrichtung nach einem der Ansprüche 34 bis 40, dadurch gekennzeichnet, dass die Vorrichtung Informationen vom zu messenden Objekt erfasst und direkt zur Messoptimierung verwendet, wobei die genannten Informationen von einem Probenträger und/oder von den Proben selbst stammen können.

47. Ein Verfahren für die Leistungsoptimierung in Echtzeit während der Messung unter Einsatz der Vorrichtung nach einem der Ansprüche 34 bis 40, dadurch gekennzeichnet, dass die optischen und Mess-Auswirkungen, die sich aus den mechanischen Toleranzen ergeben, nämlich nicht-ideale mechanische Bewegung wie z. B. Zittern, Vibration, Hysteresis und dergleichen reduziert oder eliminiert werden, wobei Spektralauswirkungen durch Echtzeit-Spektralkalibrierung unter Verwendung von Referenzstellen am Objekt für die Optimierung von Messungen in Echtzeit korrigiert werden.

48. Ein Verfahren für die Automatisierung der Verarbeitungs- und/oder Informationsverwaltung des/der zu messenden Zielobjekts/e unter Einsatz der Vorrichtung nach einem der Ansprüche 34 bis 40, dadurch gekennzeichnet, dass die Informationen, die von der Vorrichtung von dem genannten zu messenden Objekt oder den Proben erfasst werden, als Identifikation dienen, die die Verarbeitung definieren oder beeinflussen kann, oder dergleichen, wobei die genannten Informationen von einem Probenträger und/oder von den Proben selbst stammen können.

49. Ein Verfahren für die Automatisierung der Verarbeitungs- und/oder Informationsverwaltung des/der zu messenden Zielobjekts/e unter Einsatz der Vorrichtung nach einem der Ansprüche 34 bis 40, dadurch gekennzeichnet,

dass die Vorrichtung Informationen in Bezug auf das genannte Objekt oder die Proben, wie z. B. Datum, Zeit, Messparameter, Ergebnisse oder dergleichen speichern oder schreiben kann.

50. Die Verwendung der Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 40 und/oder des/der Verfahren(s) nach einem der Ansprüche 41 bis 49 für die Messung in Echtzeit während oder "end-point" Messung nach Verfahren, Reaktionen und dergleichen, wie z. B. im Zusammenhang mit Verfahren in der Chemie, Biochemie, Biotechnologie, Molekularbiologie usw., wobei besonders zur Messung bevorzugte Verfahren molekulare Hybridisierungsverfahren, Oberflächen-Plasmonresonanz, Bindung zwischen Molekülen, Zellen und dergleichen sind.

51. Die Verwendung der Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 40 und/oder des/der Verfahren(s) nach einem der Ansprüche 41 bis 49 für die Messung von Fluoreszenz, laserinduzierter Fluoreszenz, Lumineszenz/Chemilumineszenz, Lebensdauer von Fluoreszenz und Lumineszenz, Reflexionsgrad und Absorptionsmaß.

52. Die Verwendung der Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 40 und/oder des/der Verfahren(s) nach einem der Ansprüche 41 bis 49 für die Messung von Mikroplatten, Mikrotiterplatten, "micro-arrays", biologischen Chips ("biochips"), Proben auf Mikroskop-Objekträger getüpfelt, einer Vielzahl von "micro-beads".

53. Die Verwendung der Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 40 und/oder des/der Verfahren(s) nach einem der Ansprüche 41 bis 49 mit Detektionsverfahren, die die "Polymerase Chain Reaction" (PCR) betreffen, insbesondere für die Gensequenz-Erkennung eingesetzt.

Hierzu 7 Seite(n) Zeichnungen

- Leerseite -

THIS PAGE BLANK (USPTO)

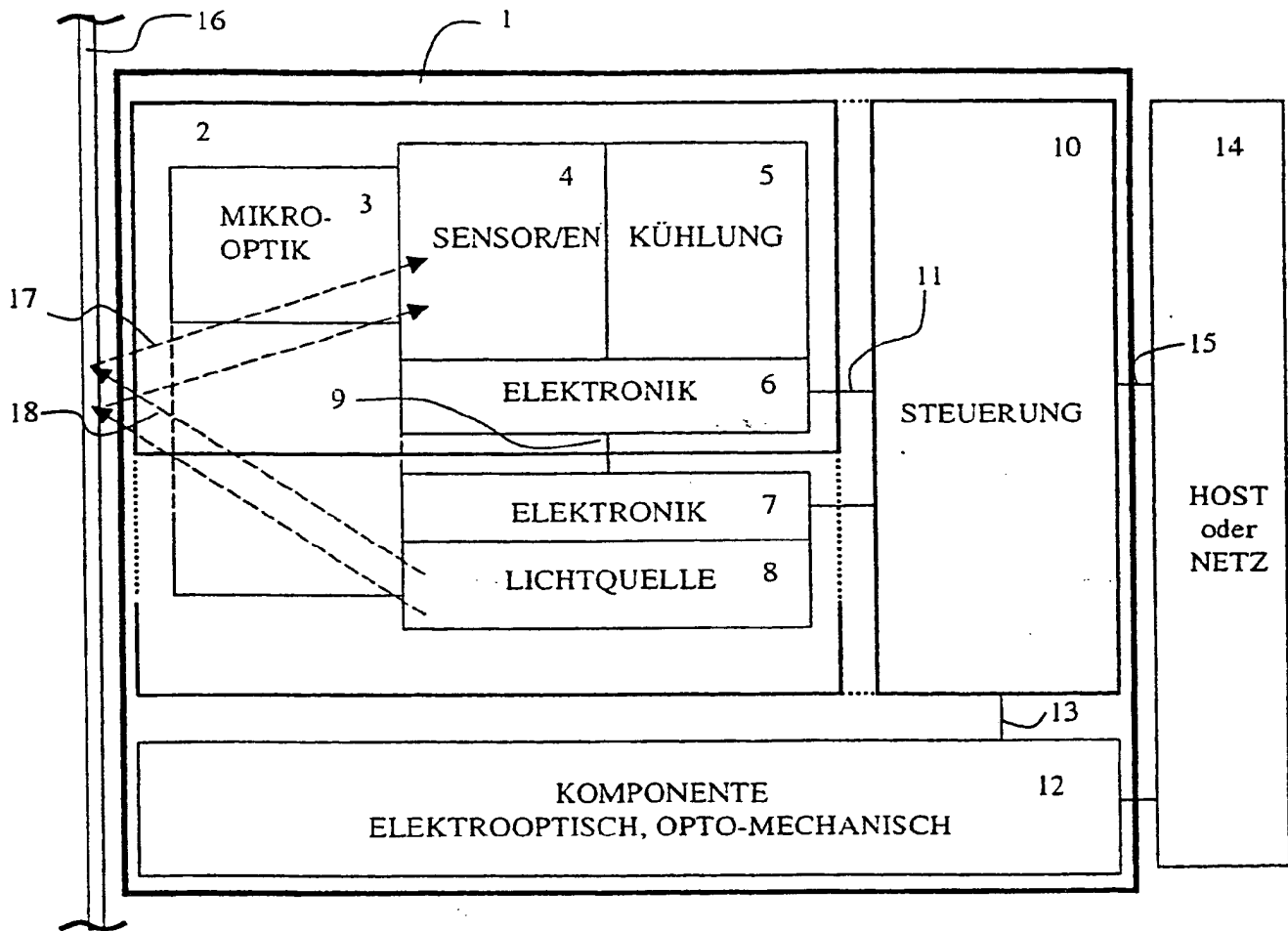


Abbildung 1

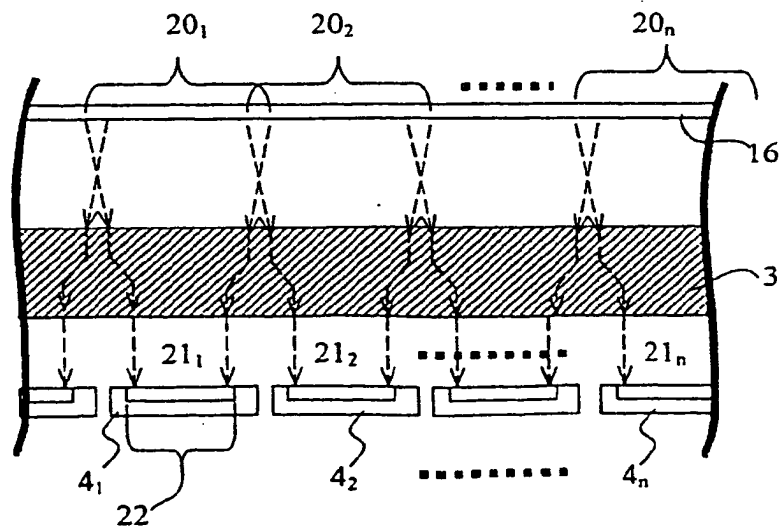


Abbildung 2

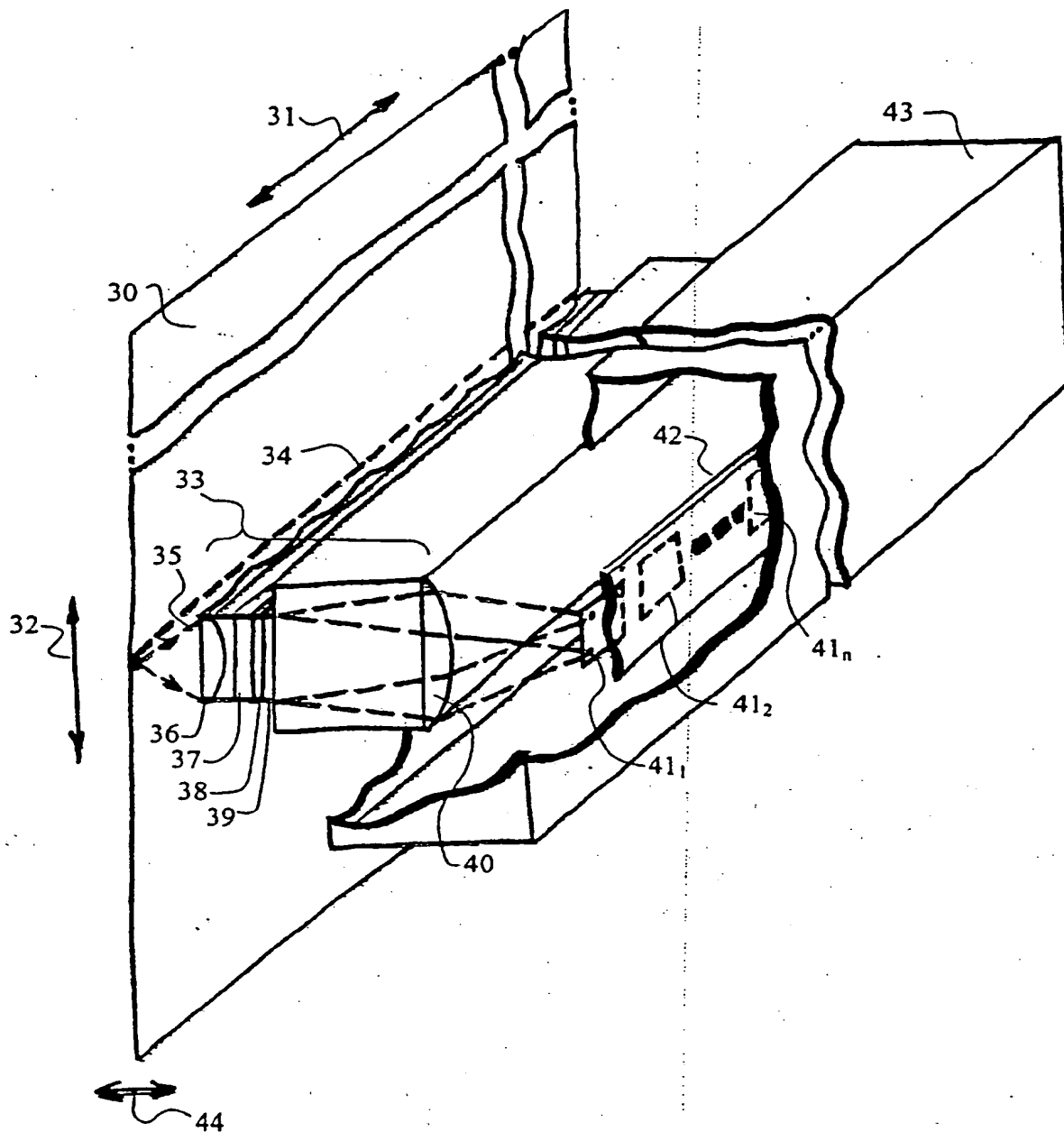


Abbildung 3

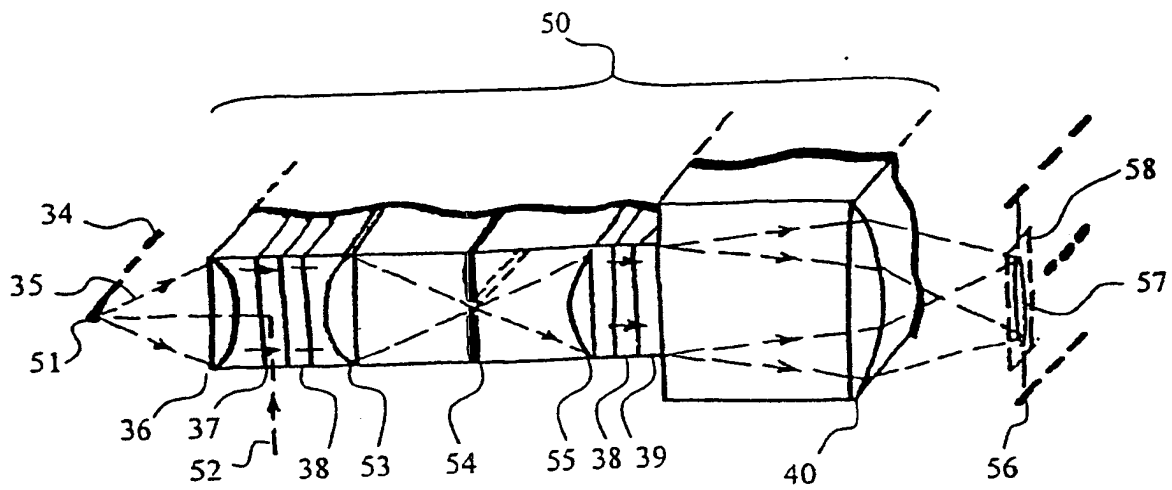


Abbildung 4

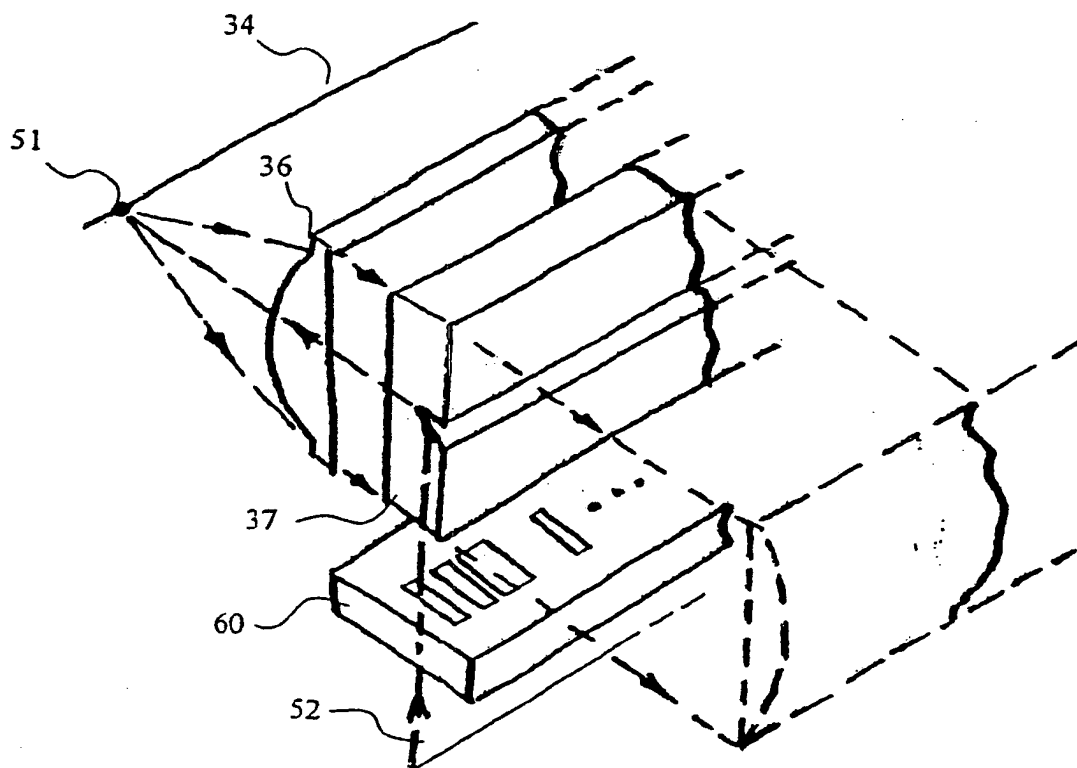


Abbildung 5

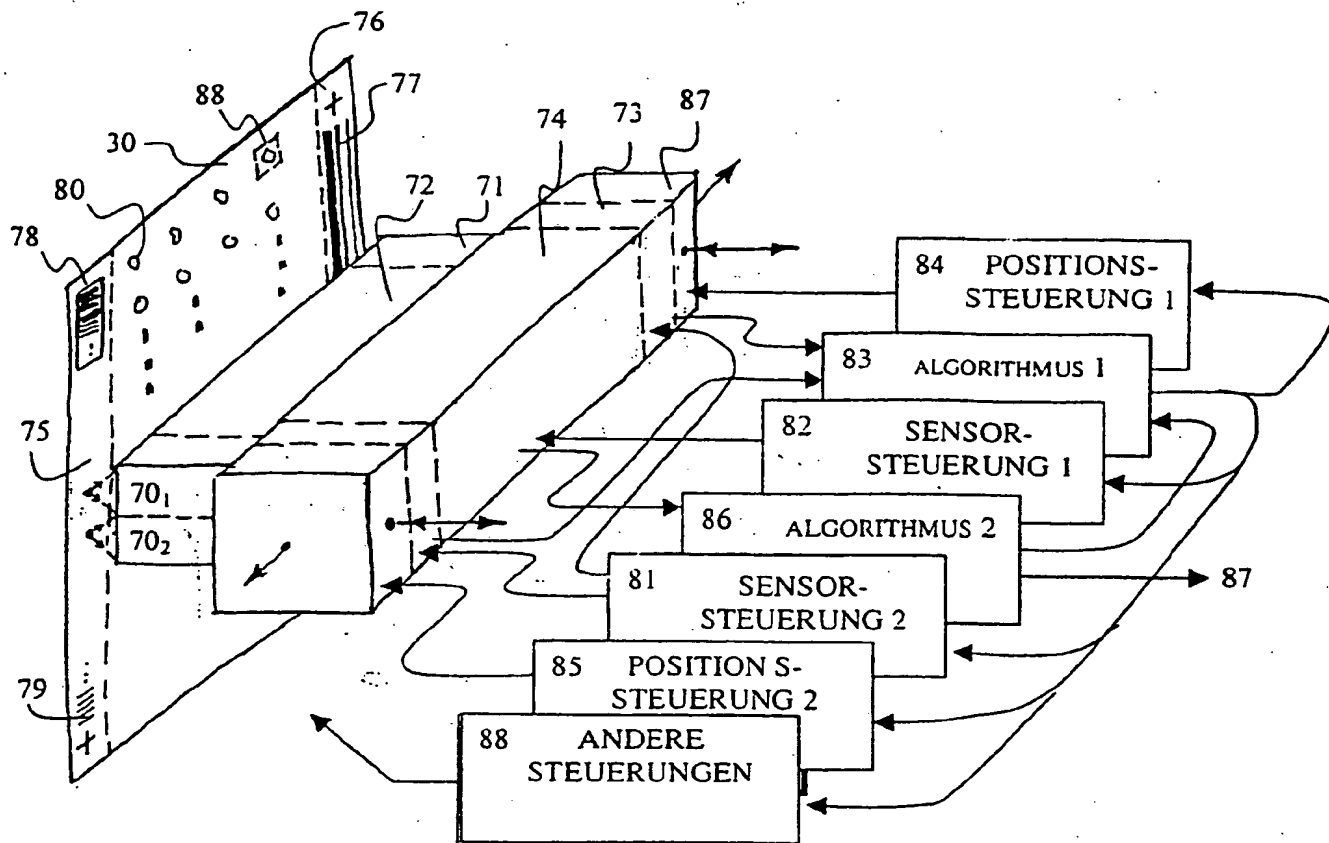


Abbildung 6

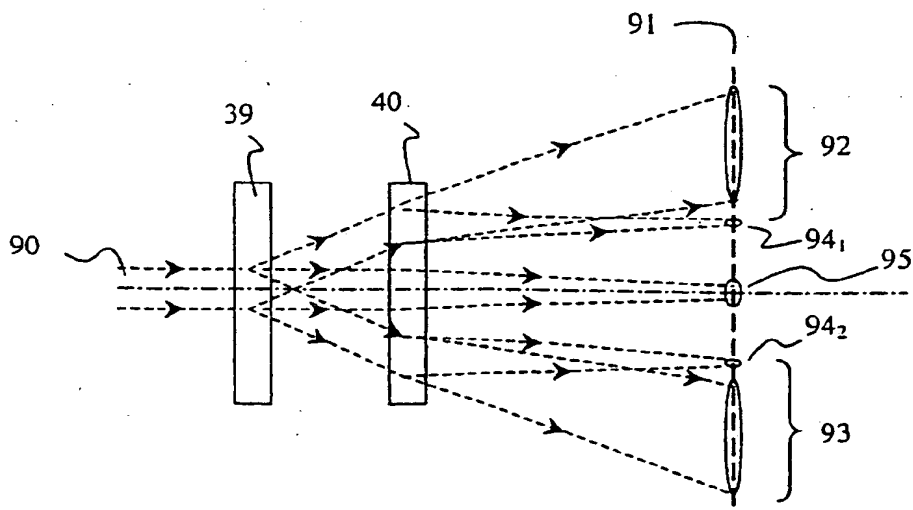


Abbildung 7

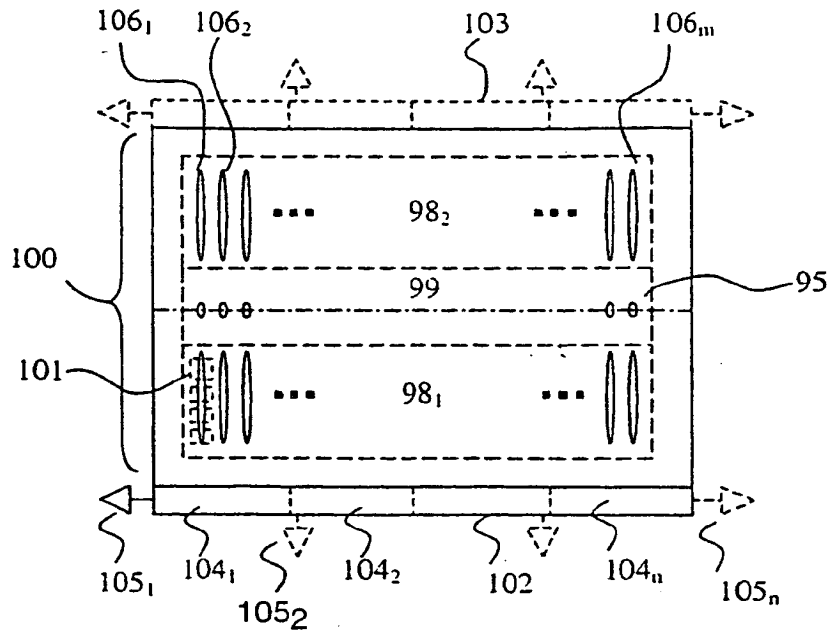


Abbildung 8

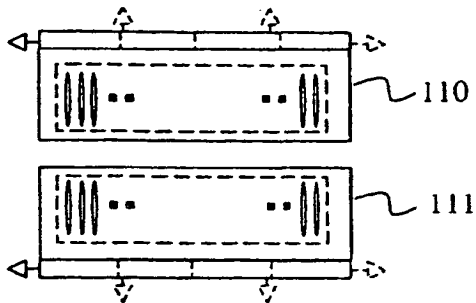


Abbildung 9

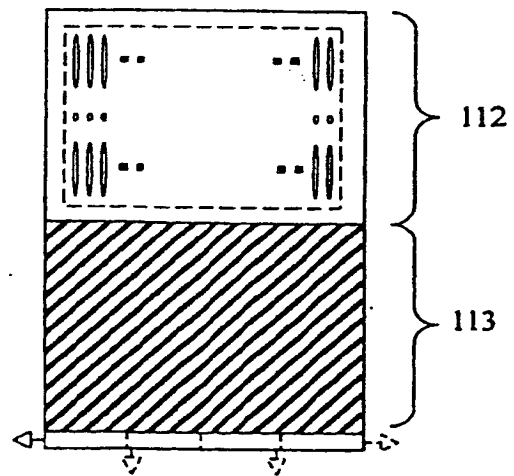


Abbildung 10

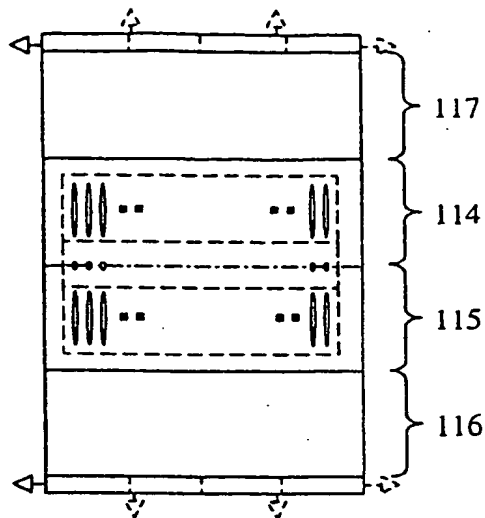


Abbildung 11

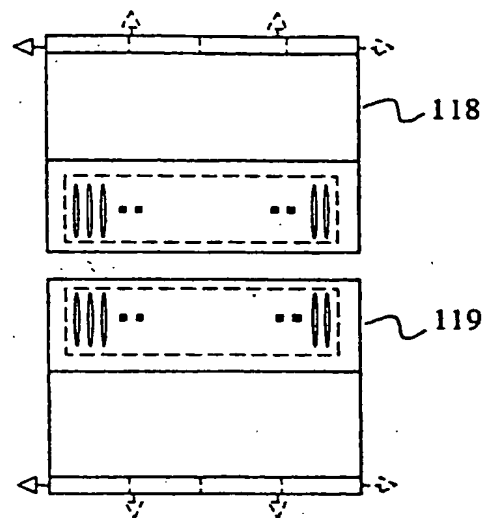


Abbildung 12

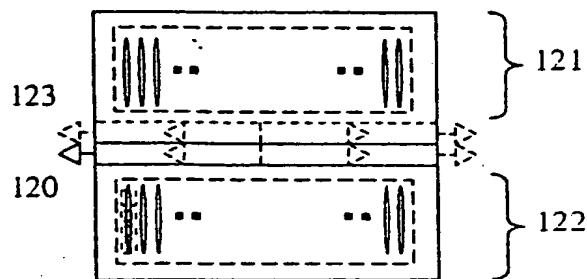


Abbildung 13

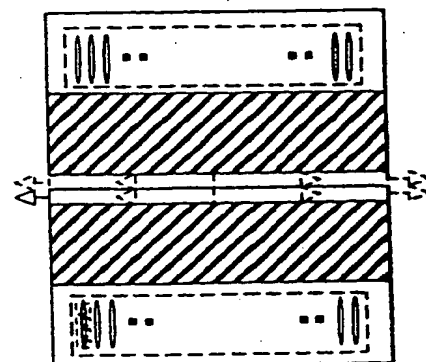


Abbildung 14

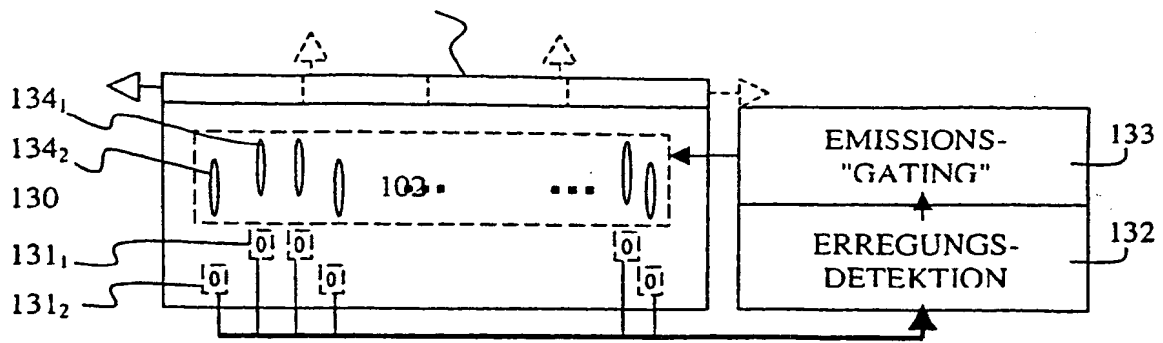


Abbildung 15

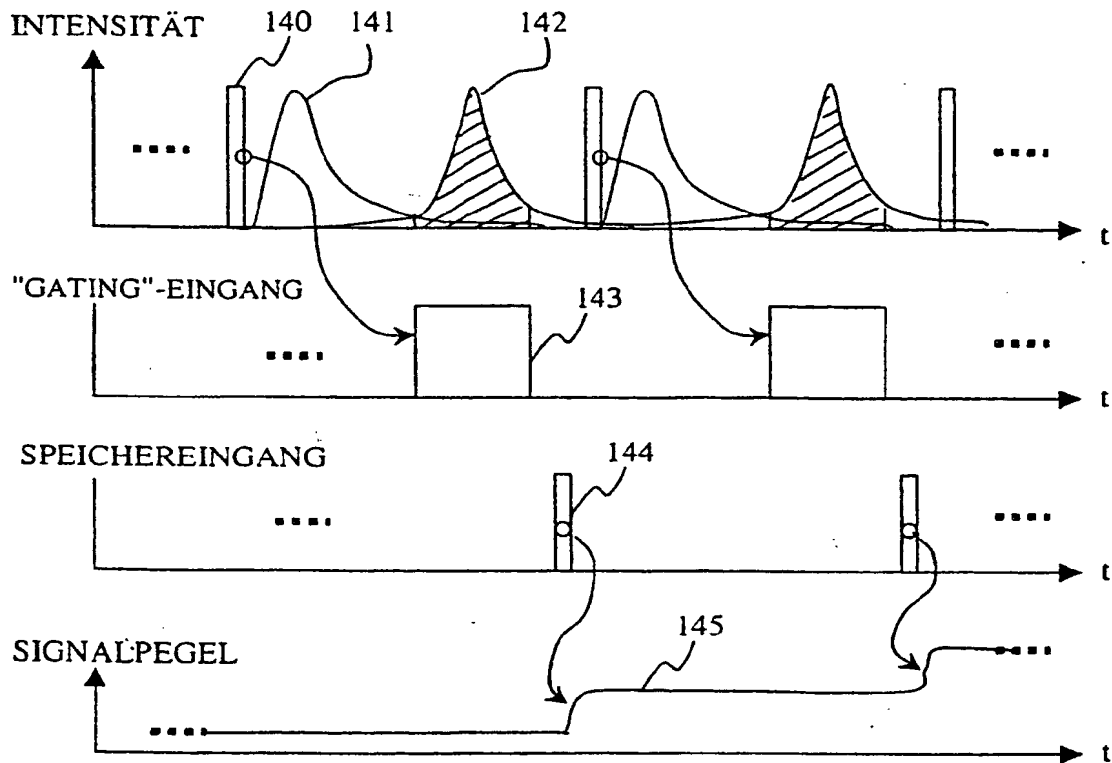


Abbildung 16